

## K<sup>+</sup> Channel 개방제인 SKP-450의 신장작용에 대한 신장 신경제거와 ATP-의존성 K<sup>+</sup> Channel 차단제인 Glibenclamide의 영향

고석태\* · 정지영  
조선대학교 약학대학 약물학교실

### Effect of Renal Denervation and Glibenclamide, ATP-dependent K<sup>+</sup> Channel Blocker, on Renal Action of SKP-450, K<sup>+</sup> Channel Opener, in Dog

Suk Tai Ko\* and Jee Young JEUNG

Dept. of Pharmacology, College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju, 501-759, Korea.

(Received January 31, 2000; accepted March 2, 2000)

**Abstract**—This study was performed to elucidate the mechanisms of the antidiuretic action by SKP-450, a K<sup>+</sup> channel opener, given into the vein, and of the diuretic action observed only in the ipsilateral kidney, when given into a renal artery, in dog. The antidiuretic action of SKP-450 was not affected by renal denervation or pretreatment with glibenclamide, a ATP-dependent K<sup>+</sup> channel blocker. The diuretic action of SKP-450 was inhibited by renal denervation or pretreatment with glibenclamide. SKP-450 given into carotid artery had little effect on renal function. These results suggest that the antidiuretic action of SKP-450 given into the vein is caused by some endogenous substances probably not related to K<sup>+</sup> channel, whereas the diuretic action of SKP-450 observed only in ipsilateral kidney, when given into a renal artery, is provoked through K<sup>+</sup> channel related to renal nerves.

**Keywords** □ SKP-450, antidiuretic and diuretic action, denervation, glibenclamide, dog.

평활근의 K<sup>+</sup> channel이 개방되면 K<sup>+</sup>이 세포 밖으로 유출되어 세포막 전위를 K<sup>+</sup> 평형 전압으로 이동시키고 세포막은 과분극(hyperpolarization)을 일으킨다. 이에 따라 세포막 내외의 전위차에 의존하는 Ca<sup>2+</sup> channel을 통한 Ca<sup>2+</sup> 이온의 세포내 유입이 억제되어 세포의 흥분성이 감소하게 된다(Cook, 1988). 그 결과 혈관 평활근이 이완되고 이로 인하여 혈압은 하강하게 된다(Hamilton 등, 1986; Neugreen 등, 1990). SKP-450은 한국 화학연구소에서 합성한 약물로써 약효를 검색한 결과, 강력한 혈압강하 효과와 기니아피그의 기관지에 확장작용이 있음이 발견되었으며 이 확장작용은 K<sub>ATP</sub>(ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel)에 선택적인 작용에 의한 개방과 관련되어 있는 patch clamp 방법으로 확인하였다(정 등, 1997; Kwang 등, 1995; Jung 등, 1996). 또한 SKP-450은 흰쥐의 대동맥 이완작용(정 등, 1997)과 선천성 고혈압쥐에 대한 혈압 강하작용도 보고되었다(Seo 등, 1997). K<sub>ATP</sub>는 포유 및 양서류 동물의 신장 상피세포(Wang 등, 1992)에서 발견되었으며, 특히 포유류 동물은 그 신장의 Henle's loop의 상행각과 집합관 세포의 선단막에

존재함이 알려졌다(Clark 등, 1993). 나아가 이 SKP-450은 개에서 십이지장내 또는 정맥내 투여하였을 때에 항이뇨 작용을 나타내었으나, 한쪽 신장 동맥내 투여하였을 때는 투여 신장에서의 이뇨작용을 확인한 바가 있다(고 and 김, 2000). 따라서 중추적인 항이뇨 작용과 신장 내에서의 이뇨 작용을 겸유한 것으로 알려진 SKP-450의 신장작용(고 and 김, 1998)에 대한 신장 신경제거 또는 K<sup>+</sup> channel 차단제인 glibenclamide(Clark 등, 1993)가 어떤 영향을 미치는가를 검토하기 위하여 본 실험을 시행하였다.

#### 실험방법

##### 재료

사용약물은 SKP-450(신경인더스트리, Korea), glibenclamide(RBI, USA), creatinine anhydrous(Sigma, USA), p-aminohippuric acid(Sigma, USA), pentobarbital sodium(Entobar<sup>®</sup> 할림제약) 등으로 SKP-450은 polyethylene glycol 400(PEG 400)에 용해한 후 5% PEG 400~0.9% saline이 되도록 희석하여 사용하였고 glibenclamide는 Quast 등(Quast and Cook, 1989)의 방법에 따라 1N NaOH 0.6

\*To whom correspondence should be addressed.

ml, ethanol 1.0 ml, polyethyleneglycol 400 1.0 ml, H<sub>2</sub>O 0.4 ml (total 3.0 ml)에 glibenclamide 30.0 mg 을 용해시킨 후 필요에 따라 사용직전에 0.9% saline으로 희석하여 사용하였다. Pentobarbital sodium은 주사제인 Entobar<sup>®</sup>을 그대로 사용하였으나 다른 약물은 사용 직전에 생리식염액에 용해시켜 사용하였다.

사용기기는 spectrophotometer(Shimadzu, Japan), flame photometer(Ciba-Corning, England), osmometer(Advanced Ins., USA), peristaltic pump(Tokyo Rikakikai, Japan), infusion pump(KD Scientific, USA), physiograph(Grass, USA), centrifuge(Vision Scientific, Korea), thermister thermometer (Cole-Pharmer, USA) 등이며 실험동물은 체중 8~15 kg의 개를 암수 구별 없이 사용하였으나 발정기나 잉태상태의 암컷은 제외하였다.

## 방법

실험동물인 개는 실험 전날부터 단식 시켰으나 물은 자유로이 취하도록 하였다. 마취는 pentobarbital sodium을 35.0 mg/kg, i.v.로 투여하였으며 필요에 따라 추가로 투여하였다. 마취된 개는 동물 고정대에 배위(背位)로 고정하고 호흡을 용이하게 하기 위하여 endotracheal tube를 기도내에 삽입 고정하였다. 주입액의 주입과 정맥내, 약물투여는 상지 정맥을 통하여 시행하였다. 집뇨는 마취된 개를 정중절개로 개복한 다음 방광을 노출시켜 양측 수뇨관에 적당한 크기의 polyethylene관 (PE관)을 삽입 고정하여 10 분 간격으로 시행하였다. 한쪽 신동맥내의 약물 투여는 양측 수뇨관에 PE 관을 삽입 고정하여 양측의 뇨를 따로 따로 모으도록 한 다음 개를 측와위(側臥位)로 재고정하고, 좌측을 절개하여 좌측 신동맥을 노출시킨 다음 낚시바늘 모양으로 구부린 23 gauge 주사침을 PE 관으로 infusion pump와 연결한 후 신동맥 내로 천자(穿刺)하여 18 ml/hr 의 속도로 생리 식염액을 계속 주입하여 주사침이 막히지 않도록 하였다가 약액과 교환하여 주입하거나 주사기를 이용하여 bolus로 주사하였다. 경동맥 내에 약물을 투여할 때는 경부를 절개하여 경동맥(carotid artery)을 노출시킨 후 필요한 양의 약물을 0.9% saline 0.3 ml 에 용해시켜 27 gauge 주사기로 주사한 후 가볍게 잠깐 눌러 출혈을 방지하는 방법으로 약물을 투여하거나 한쪽 신동맥내 약물을 투여하는 방법, 즉 infusion pump 와 연결한 낚시 모양의 주사침을 경동맥 내로 천자하여 12 ml/hr 의 속도로 생리 식염액을 주입하다가 약액과 교환하여 투여하였다. 한쪽 신장의 신경 제거는 Elsa 등 (Elsa 등, 1975)의 방법에 따라 좌측절개로 좌측 신장을 노출시킨 후 신장 pedicle 주위의 조직을 분리한 다음, 육안으로 확인할 수 있는 신경을 전부 절단하고 얇은 막(adventitia)을 완전히 벗긴 후 무수 알코올로 만든 10% alcoholic phenol 용액을 충분히 적신 탈지면으로 신동맥의

주위를 약 20 분 동안 피복 함으로써 신장 신경의 기능을 제거하였다. 10% alcoholic phenol 용액으로 피복이 끝난 후에는 0.9% 생리 식염액으로 신장 pedicle 주위를 여러 번 세척하였다. 신장 신경 제거직후에는 신동맥의 지나친 경축 때문에 감노현상이 있는데 일정시간 후에 정상으로 회복되지 않은 동물은 실험에서 제외시켰다. Glibenclamide와 SKP-450 의 관계 실험은 glibenclamide를 투여한 후 신장 기능이 일정하게 유지되었을 때 SKP-450을 투여하여 그 결과를 관찰하였다. Clearance는 clearance 물질(creatinine과 PAH)을 일정한 혈중 농도에 일시에 도달하도록 초회량(creatinine : 500 mg/kg, PAH : 6 mg/kg)을 투여한 후, 곧이어 뇨중에 배설되는 양만큼 주입액에 첨가하여 혈중농도가 일정하게 유지되도록 하였다. 매 clearance 중간에 대퇴동맥에 heparin-saline을 채워서 삽입 고정된 PE관을 통해 채혈하여 곧 원심 분리한 다음 분리한 혈장을 냉장고에 보관하였다가 뇨와 함께 분석에 사용하였다. 사구체 여과율과 신혈류량은 각각 creatinine과 PAH의 clearance치로 측정하였다. 혈압변동은 대퇴동맥에 pressure transducer를 연결하여 Grass physiograph 상에 기록하여 계속하였다. 실험동물의 체온 유지를 위하여 백열등을 조사하였으며 체온의 관찰은 thermister를 이용하였다. Clearance 물질인 creatinine은 Phillips의 방법(Phillips, 1944), PAH는 Smith 등의 방법(Smith 등, 1945)에 의하였으며 Na<sup>+</sup>과 K<sup>+</sup>는 flame photometer로, osmolarity는 osmometer로 측정하였다. 통계적 유의성의 검토는 대조치로 부터의 변동을 Student's paired t-test(Snedecor and Cochran, 1980)로 하였다.

## 실험결과

### 정맥내 투여한 SKP-450의 항이뇨작용에 대한 신장 신경 제거의 영향

미취한 개를 개복한 후 양측 수뇨관에 polyethylene 관을 삽입 고정하여 뇨를 따로 따로 모을 수 있도록 한 다음, 한쪽 신장의 신경을 제거한 후 일정 시간 후에 신장기능이 정상으로 회복되었을 때 2회의 대조기 후에 SKP-450을 정맥내 투여하여 나타나는 신경 제거 신장의 기능변화를 대조신장의 기능변화와 비교 검토하였다.

Table I 은 한쪽 신경을 제거한 후 정맥내에 SKP-450을 0.1 µg/kg/min으로 주입한 실험 6예를 종합하여 통계 처리한 것이다. Table I 에서 나타난바와 같이 SKP-450의 정맥내 투여시 나타난 항이뇨작용이 신장 신경제거에 의하여 별다른 영향을 받지 않았다. 양측 신장에서 다 같이 뇨량의 감소현상이 나타났으며 이때의 신장기능의 변화는 삼투질저거율(C<sub>osm</sub>), 뇨중 Na<sup>+</sup> 배설량(E<sub>Na</sub>)의 감소와 신세뇨관에서의 Na<sup>+</sup> 재흡수율(R<sub>Na</sub>)의 증대 등이 양측 신장에 다 같이 나타났다.

**Table I.** Effect of renal denervation on antidiuretic action of SKP-450 (0.1 µg/kg/min) infused into vein in dog

Parameters	Control	Times (min) after administration of SKP-450		
		0~10	10~20	20~30
Vol (ml/min)	L 1.60 ± 0.10	1.30 ± 0.07	1.08 ± 0.10 <sup>o</sup>	0.87 ± 0.08 <sup>o</sup>
	R 1.85 ± 0.15	1.68 ± 0.15	1.12 ± 0.13 <sup>o</sup>	0.92 ± 0.11 <sup>o</sup>
GFR (ml/min)	L 26.6 ± 0.36	26.3 ± 0.75	27.6 ± 1.16	27.1 ± 0.21
	R 28.7 ± 1.16	31.7 ± 2.68	31.6 ± 1.47	27.7 ± 1.67
RPF (ml/min)	L 38.6 ± 2.37	39.7 ± 3.71	44.5 ± 3.53*	46.6 ± 3.90*
	R 45.2 ± 2.96	49.7 ± 3.74	56.6 ± 2.39*	48.8 ± 3.35*
C <sub>osm</sub> (ml/min)	L 1.75 ± 0.11	1.55 ± 0.12	1.42 ± 0.11 <sup>o</sup>	1.37 ± 0.09 <sup>o</sup>
	R 2.30 ± 0.11	2.23 ± 0.19	1.73 ± 0.15 <sup>o</sup>	1.49 ± 0.14 <sup>o</sup>
C <sub>H2O</sub> (ml/min)	L -0.15 ± 0.04	-0.25 ± 0.03	-0.34 ± 0.03	-0.48 ± 0.04
	R -0.45 ± 0.04	-0.55 ± 0.04	-0.61 ± 0.04	-0.54 ± 0.04
E <sub>Na</sub> (µEq/min)	L 145.9 ± 8.85	140.1 ± 7.68	129.5 ± 11.02 <sup>o</sup>	111.2 ± 8.46 <sup>o</sup>
	R 199.9 ± 17.03	204.1 ± 14.84	150.2 ± 11.92 <sup>o</sup>	127.1 ± 10.70 <sup>o</sup>
R <sub>Na</sub> (%)	L 96.4 ± 0.40	96.5 ± 0.31	97.0 ± 0.35	97.3 ± 0.41
	R 95.5 ± 0.59	95.9 ± 0.77	96.9 ± 0.68	97.1 ± 0.55
E <sub>K</sub> (µEq/min)	L 38.7 ± 2.69	45.7 ± 3.76	47.9 ± 4.44*	42.9 ± 3.24
	R 47.3 ± 4.44	53.1 ± 4.63	48.0 ± 3.94	40.7 ± 3.62 <sup>o</sup>
R <sub>K</sub> (%)	L 71.3 ± 5.74	66.2 ± 3.85	67.4 ± 4.13	68.2 ± 3.72
	R 68.2 ± 3.92	66.8 ± 3.81	70.4 ± 6.67	72.1 ± 5.76*
K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup> (%)	L 27.4 ± 2.01	30.7 ± 2.63	33.4 ± 2.58*	36.6 ± 1.74*
	R 22.3 ± 1.74	26.8 ± 1.74	32.7 ± 1.99*	32.4 ± 1.64*

Mean ± S.E. from 6 experiments. Abbreviations: Vol : Rate of urine flow. GFR : Glomerular filtration rate calculated by creatinine clearance. RPF : Renal plasma flow calculated by p-aminohippuric acid clearance. C<sub>osm</sub> and C<sub>H2O</sub> : Clearance of osmotically active substances and solute free water, resp.. E<sub>Na</sub> and E<sub>K</sub> : Amount of sodium and potassium excreted in urine, resp.. R<sub>Na</sub> and R<sub>K</sub> : Reabsorption rate of sodium and potassium in renal tubules, resp.. L : Left experimental kidney. R : Right control kidney. Significant decrease was marked with open circle(O) and significant increase were marked with asterisk(\*) from corresponding control value by Student's paired test. K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> : Ratio of potassium against sodium. SKP-450 was given at 0 time.

Table II 는 SKP-450의 정맥내 투여량을 3배로 증량하여 0.3 µg/kg/min으로 주입한 실험 6 예를 종합하여 통계 처리한 것이다. Table II 에서는 Table I 에서 나타난바와 같이 SKP-450 의 투여에 의하여 양쪽 신장에서 다 같이 뇨량의 감소와 더불어 C<sub>osm</sub> 과 E<sub>Na</sub>의 감소 및 R<sub>Na</sub>의 증대가 나타났다. 다만 Table I 에서 나타난 결과와의 차이는 SKP-450을 증량하여 투여한 Table II 의 결과가 그 작용의 정도가 투여량에 비례하여 월등하게 심화되었다는 것이다.

#### 한쪽 신동맥내에 투여한 SKP-450의 이뇨작용에 대한 신장 신경 제거의 영향

양쪽 수뇨관에 polyethylene 관을 삽입 고정하여 뇨를 따로 따로 모을 수 있도록 한 다음 한쪽 신장의 신경을 제거하고 신경을 제거한 신장 동맥내에 약물을 투여할 수 있도록 Harvard infusion pump 에 연결한 낚시 모양의 주사침을 신장 제거 신장의 동맥에 천자하고 계속 주입한 후 일정 시간이 지난 다음 신장기능이 정상으로 회복되었을 때 2회의 대조기 후에 SKP-450 을 신동맥 내에 투여하여 나타나는

신장기능의 변화를 대조신장의 기능변화와 비교 관찰하였다.

Table III 은 신장신경을 제거한 신장 동맥내에 SKP-450 을 0.15 µg/kg으로 투여한 후 나타나는 신장기능의 변화를 관찰한 실험 6 예를 종합한 것이다. Table IV 의 결과를 검토하여 보면 투여 신장의 이뇨작용은 투여 직후의 첫 번째 기에서 나타났으나 그 다음부터 이뇨작용은 전혀 나타나지 않았다. 그러나 대조신에서 항이뇨 작용은 다른 실험에서와 같이 나타났다. 대체적으로 신동맥 내에 투여한 SKP-450 의 이뇨작용은 신경 제거에 의하여 차단된 것으로 간주되었다.

Table IV 는 SKP-450의 투여량을 증량하여 실시한 실험 6 예를 종합한 것이다. Table V 에서도 Table IV 와 같은 양상을 나타내었다. 다시 설명하면 SKP-450 을 투여한 직후 첫 번째 기에서는 이뇨작용이 나타났으나 그 다음 기부터는 뇨량의 증가현상이 전혀 나타나지 않았을 뿐 아니라 세 번째 기에서는 뇨량의 감소현상이 나타났다. 그러나 대조신에서의 항이뇨 작용은 더욱 뚜렷하였다. 결과적으로 신장 신경의 제거는 신장 내에서의 SKP-450 의 이뇨작용을 차단하거나 감약시키는 것으로 평가되었다.

**Table II.** Effect of renal denervation on antidiuretic action of SKP-450 (0.3 µg/kg/min) infused into vein in dog

Parameters		Control	Times (min) after administration of SKP-450			
			0~10	10~20	20~30	30~40
Vol	(ml/min)	L 1.60 ± 0.10	0.85 ± 0.10°	0.95 ± 0.11°	1.00 ± 0.07°	0.80 ± 0.07°
		R 1.85 ± 0.15	0.83 ± 0.13°	0.80 ± 0.15°	0.78 ± 0.13°	0.67 ± 0.10°
GFR	(ml/min)	L 26.6 ± 0.36	23.4 ± 1.49°	27.1 ± 2.10	28.3 ± 2.89	24.8 ± 2.27
		R 28.7 ± 1.16	26.8 ± 2.19	27.3 ± 2.42	28.9 ± 1.61	26.2 ± 1.25
RPF	(ml/min)	L 38.6 ± 2.37	37.7 ± 2.51	42.1 ± 3.11	44.4 ± 2.24	40.4 ± 3.04
		R 45.2 ± 2.96	46.0 ± 4.63	47.1 ± 4.01	49.9 ± 3.67	42.4 ± 2.56
C <sub>osm</sub>	(ml/min)	L 1.75 ± 0.11	1.23 ± 0.10°	1.45 ± 0.14	1.63 ± 0.07	1.30 ± 0.09
		R 2.30 ± 0.11	1.41 ± 0.17°	1.35 ± 0.21°	1.40 ± 0.18°	1.24 ± 0.17°
C <sub>H2O</sub>	(ml/min)	L -0.15 ± 0.04	-0.39 ± 0.04	-0.50 ± 0.04°	-0.63 ± 0.04°	-0.50 ± 0.03°
		R -0.45 ± 0.04	-0.57 ± 0.05	-0.55 ± 0.07	-0.62 ± 0.06	-0.57 ± 0.07
E <sub>Na</sub>	(µEq/min)	L 145.9 ± 8.85	107.7 ± 10.97°	125.3 ± 13.27	133.8 ± 6.78	107.8 ± 7.38°
		R 199.9 ± 17.03	119.4 ± 18.29°	116.8 ± 20.38°	107.5 ± 20.68°	97.3 ± 16.36°
R <sub>Na</sub>	(%)	L 96.4 ± 0.40	97.0 ± 0.53	97.1 ± 0.52*	96.5 ± 0.58	97.1 ± 0.32
		R 95.5 ± 0.59	97.3 ± 0.60*	97.5 ± 0.69*	97.5 ± 0.70*	97.7 ± 0.68
E <sub>K</sub>	(µEq/min)	L 38.7 ± 2.69	36.5 ± 3.84	40.4 ± 3.89	40.5 ± 1.64	30.5 ± 2.09°
		R 47.3 ± 4.44	35.3 ± 4.46°	32.9 ± 4.05°	30.6 ± 2.74°	27.3 ± 2.68°
R <sub>K</sub>	(%)	L 71.3 ± 5.74	69.8 ± 5.84	71.5 ± 4.31	69.0 ± 4.84	75.4 ± 2.25*
		R 68.2 ± 3.92	75.4 ± 4.17	77.5 ± 3.62*	79.4 ± 2.53*	79.7 ± 2.99*
K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup>	(%)	L 27.4 ± 2.01	34.1 ± 1.10*	33.7 ± 1.54*	30.7 ± 1.17	28.4 ± 0.78
		R 22.3 ± 1.74	32.3 ± 1.54*	33.6 ± 2.20*	34.1 ± 2.93*	38.3 ± 3.89*

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

**Table III.** Effect of renal denervation on diuretic action of SKP-450 (0.15 µg/kg) given into a renal artery in dog

Parameters		Control	Times (min) after administration of SKP-450		
			0~10	10~20	20~30
Vol	(ml/min)	L 2.93 ± 0.05	3.70 ± 0.18°	2.85 ± 0.16	2.45 ± 0.07
		R 1.69 ± 0.12	1.45 ± 0.02	1.25 ± 0.02°	1.10 ± 0.09°
GFR	(ml/min)	L 37.0 ± 1.85	40.8 ± 0.49	40.8 ± 0.65	40.5 ± 0.89
		R 38.0 ± 0.63	37.2 ± 0.34	38.2 ± 0.92	36.1 ± 2.64
RPF	(ml/min)	L 76.7 ± 3.37	82.9 ± 3.91*	83.1 ± 4.45*	79.0 ± 3.96
		R 79.9 ± 1.14	75.5 ± 3.18	79.0 ± 3.40	72.3 ± 5.43
C <sub>osm</sub>	(ml/min)	L 3.13 ± 0.15	3.75 ± 0.02*	3.09 ± 0.05	2.88 ± 0.88
		R 2.16 ± 0.12	1.94 ± 0.06	1.79 ± 0.06°	1.64 ± 0.14°
C <sub>H2O</sub>	(ml/min)	L -0.20 ± 0.13	-0.50 ± 0.20	-0.24 ± 0.21	-0.43 ± 0.15
		R -0.47 ± 0.02	-0.49 ± 0.03	-0.54 ± 0.03	-0.54 ± 0.05
E <sub>Na</sub>	(µEq/min)	L 294.2 ± 12.66	362.8 ± 5.34*	300.0 ± 5.81	266.7 ± 3.13
		R 186.9 ± 12.19	174.4 ± 6.13	151.7 ± 5.08°	136.0 ± 12.07°
R <sub>Na</sub>	(%)	L 94.7 ± 0.17	94.1 ± 0.16	95.1 ± 0.18	95.6 ± 0.04
		R 96.7 ± 0.16	96.9 ± 0.09	97.4 ± 0.02*	97.5 ± 0.04*
E <sub>K</sub>	(µEq/min)	L 39.1 ± 2.15	45.8 ± 0.65	36.1 ± 0.65	36.5 ± 1.19
		R 29.3 ± 1.96	27.1 ± 0.98	24.3 ± 1.54°	22.3 ± 2.10°
R <sub>K</sub>	(%)	L 78.8 ± 0.75	77.6 ± 0.04	82.3 ± 0.04*	82.0 ± 0.18*
		R 84.7 ± 0.79	85.4 ± 0.40	87.4 ± 0.51	87.7 ± 0.27
K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup>	(%)	L 13.3 ± 0.17	12.7 ± 0.38	12.1 ± 0.47	13.7 ± 0.29
		R 15.7 ± 0.23	15.6 ± 0.02	15.9 ± 0.49	16.4 ± 0.11

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

**Table IV.** Effect of renal denervation on diuretic action of SKP-450 (0.5 µg/kg) given into a renal artery in dog

Parameters	Control	Times (min) after administration of SKP-450				
		0~10	10~20	20~30	30~40	
Vol (ml/min)	L	2.93 ± 0.05	6.35 ± 0.16*	2.45 ± 0.11	2.08 ± 0.08	2.18 ± 0.12
	R	1.69 ± 0.12	0.85 ± 0.04 <sup>o</sup>	0.95 ± 0.02 <sup>o</sup>	0.93 ± 0.06 <sup>o</sup>	0.95 ± 0.02 <sup>o</sup>
GFR (ml/min)	L	37.0 ± 1.85	47.1 ± 1.25*	41.7 ± 0.72	39.7 ± 0.94	41.7 ± 0.80
	R	38.0 ± 0.63	24.8 ± 2.71 <sup>o</sup>	30.0 ± 3.85 <sup>o</sup>	25.5 ± 2.71 <sup>o</sup>	30.1 ± 5.17 <sup>o</sup>
RPF (ml/min)	L	76.7 ± 3.37	104.3 ± 4.83*	80.9 ± 4.20	81.3 ± 5.75	87.4 ± 4.83*
	R	79.9 ± 1.14	69.2 ± 3.73 <sup>o</sup>	81.8 ± 3.38	73.5 ± 5.05	84.0 ± 0.13
C <sub>osm</sub> (ml/min)	L	3.13 ± 0.15	5.84 ± 0.05*	2.90 ± 0.03	2.73 ± 0.10	2.92 ± 0.04
	R	2.16 ± 0.12	1.35 ± 0.07 <sup>o</sup>	1.52 ± 0.04 <sup>o</sup>	1.44 ± 0.09 <sup>o</sup>	1.54 ± 0.02 <sup>o</sup>
C <sub>H2O</sub> (ml/min)	L	-0.20 ± 0.13	0.51 ± 0.21	-0.45 ± 0.14	-0.65 ± 0.17	-0.74 ± 0.17
	R	-0.47 ± 0.02	-0.50 ± 0.02	-0.57 ± 0.02	-0.52 ± 0.03	-0.03 ± 0.25
E <sub>Na</sub> (µEq/min)	L	294.2 ± 12.66	614.5 ± 18.27*	263.5 ± 2.80	232.2 ± 0.92	254.0 ± 5.21
	R	186.9 ± 12.19	109.2 ± 5.34	122.1 ± 2.44	118.0 ± 7.13	122.2 ± 3.31
R <sub>Na</sub> (%)	L	94.7 ± 0.17	91.2 ± 0.49*	95.8 ± 0.11	96.1 ± 0.11	96.0 ± 0.16
	R	96.7 ± 0.16	96.8 ± 0.49	97.0 ± 0.45	96.6 ± 0.54	96.8 ± 0.65
E <sub>K</sub> (µEq/min)	L	39.1 ± 2.15	62.7 ± 0.16*	35.7 ± 0.27	29.2 ± 0.98 <sup>o</sup>	29.2 ± 0.98 <sup>o</sup>
	R	29.3 ± 1.96	19.2 ± 0.56 <sup>o</sup>	21.4 ± 0.07 <sup>o</sup>	18.4 ± 0.96 <sup>o</sup>	18.8 ± 0.02 <sup>o</sup>
R <sub>K</sub> (%)	L	78.8 ± 0.75	73.3 ± 0.63	82.9 ± 0.16	85.3 ± 0.13*	86.1 ± 0.20*
	R	84.7 ± 0.79	83.3 ± 2.28	84.5 ± 2.03	84.3 ± 2.41	85.4 ± 2.53
K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup> (%)	L	13.3 ± 0.17	10.3 ± 0.34 <sup>o</sup>	13.6 ± 0.25	12.6 ± 0.47	11.5 ± 0.63
	R	15.7 ± 0.23	17.7 ± 0.34	17.5 ± 0.27	15.6 ± 0.13	15.4 ± 0.40

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

**Table V.** Effect of glibenclamide (0.4 mg/kg) given into a renal artery on antidiuretic action of SKP-450 (1.0 µg/kg) given into vein in dog

Parameters	Control	Times (min) after administration of SKP-450			
		0~10	10~20	20~30	
Vol (ml/min)	L	1.59 ± 0.06	1.33 ± 0.03	1.15 ± 0.02 <sup>o</sup>	1.23 ± 0.03 <sup>o</sup>
	R	1.14 ± 0.05	1.03 ± 0.01 <sup>o</sup>	1.03 ± 0.01 <sup>o</sup>	1.10 ± 0.04
GFR (ml/min)	L	25.3 ± 1.11	23.7 ± 0.98 <sup>o</sup>	24.4 ± 1.23	24.7 ± 0.98
	R	26.2 ± 0.66	23.7 ± 0.38 <sup>o</sup>	25.9 ± 0.02	25.5 ± 0.65
RPF (ml/min)	L	61.2 ± 1.94	58.3 ± 0.02	58.4 ± 0.85	65.2 ± 0.36
	R	60.5 ± 1.43	55.5 ± 0.38 <sup>o</sup>	61.6 ± 1.72	65.5 ± 0.72
C <sub>osm</sub> (ml/min)	L	2.11 ± 0.11	1.80 ± 0.16	1.68 ± 0.15 <sup>o</sup>	1.76 ± 0.09 <sup>o</sup>
	R	1.74 ± 0.03	1.55 ± 0.06 <sup>o</sup>	1.63 ± 0.02	1.71 ± 0.01
C <sub>H2O</sub> (ml/min)	L	-0.52 ± 0.14	-0.47 ± 0.13	-0.53 ± 0.12	-0.54 ± 0.13
	R	-0.61 ± 0.07	-0.52 ± 0.04	-0.63 ± 0.02	-0.61 ± 0.05
E <sub>Na</sub> (µEq/min)	L	145.6 ± 6.66	126.6 ± 6.93	118.2 ± 11.02 <sup>o</sup>	121.1 ± 5.95 <sup>o</sup>
	R	113.1 ± 2.71	105.9 ± 5.52	113.1 ± 2.66	119.5 ± 0.20
R <sub>Na</sub> (%)	L	96.1 ± 0.17	96.5 ± 0.25	96.8 ± 0.13	97.0 ± 0.11*
	R	97.1 ± 0.08	97.1 ± 0.11	97.1 ± 0.07	96.9 ± 0.09*
E <sub>K</sub> (µEq/min)	L	21.9 ± 1.03	21.9 ± 1.97	22.6 ± 1.61	23.4 ± 0.85
	R	18.6 ± 0.05	19.6 ± 0.78	21.3 ± 0.34	22.4 ± 0.07
R <sub>K</sub> (%)	L	82.7 ± 0.60	81.7 ± 0.89	81.6 ± 0.38	81.1 ± 0.07
	R	85.8 ± 0.35	83.5 ± 0.40	83.6 ± 0.25	82.4 ± 0.40
K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup> (%)	L	15.1 ± 0.43	17.5 ± 0.36	19.4 ± 0.47*	19.4 ± 0.25*
	R	16.4 ± 0.36	18.5 ± 0.22	18.8 ± 0.13	18.7 ± 0.09

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

### SKP-450의 신장작용에 대한 glibenclamide의 영향

SKP-450은 K<sup>+</sup> channel 개방제로 혈압강화 작용이 있는 약물이다. 따라서 SKP-450의 신장작용이 K<sup>+</sup> channel을 통한 것 인지의 여부를 검토하기 위하여 본 실험을 시행하였다. 먼저 정맥내에 투여한 SKP-450의 항이뇨 작용에 대한 K<sup>+</sup> channel 차단제인 glibenclamide(Clark 등, 1993)의 영향을 검토하였다.

Table V는 한쪽 신동맥내 glibenclamide를 0.4 mg/kg으로 투여한 약 20분 후 신장기능이 일정하게 되었을 때 SKP-450을 1.0 µg/kg으로 정맥내에 투여한 후 나타난 신장기능의 변화를 glibenclamide을 투여하지 않은 신장기능의 변화와 비교 검토한 실험 6예를 종합한 것이다. Table VII에서 나타난바와 같이 glibenclamide에 의하여 별다른 영향은 받지 않았다. 다시 설명하면 SKP-450의 항이뇨작용이 glibenclamide를 투여한 신장이나 그렇지 않은 신장이나 다 같이 나타났다.

Table VI은 한쪽 신동맥내에 glibenclamide, 0.4 mg/kg을 투여한 후 SKP-450을 증량하여 0.3 µg/kg을 정맥내 투여한 실험 6예를 종합한 것이다. 여기서도 마찬가지로 glibenclamide가 정맥내에 투여한 SKP-450의 항이뇨 작용에 별다른 영향을 미치지 못하는 것임을 확인할 수 있었다.

다음은 한쪽 신동맥내에 투여한 SKP-450의 이뇨작용에

대한 glibenclamide의 영향을 검토하였다.

Table VII은 glibenclamide, 4.0 mg/kg를 정맥내에 투여한 약 20분 후 신장기능이 안정화되었을 때 두 번의 대조기 후에 SKP-450, 0.10 µg/kg을 한쪽 신동맥 내에 투여한 실험 6예를 종합한 것이다. Table IX에서 나타난 바와 같이 glibenclamide에 의하여 SKP-450의 이뇨작용이 전혀 나타나지 않았을 뿐 아니라 대조신에서 항이뇨 작용에는 별다른 영향을 미치지 않았다.

Table VII은 SKP-450을 0.30 µg/kg으로 증량하여 투여한 실험을 종합하여 처리한 것이다. 여기에서는 한쪽 신동맥 내에 투여한 SKP-450의 이뇨작용이 완전히 차단되었을 뿐 아니라 SKP-450을 투여한 세 번째 기와 네 번째 기에서는 오히려 항이뇨 작용이 나타났다.

### 경동맥내에 투여한 SKP-450의 신장작용

SKP-450을 정맥 내에 투여하였을 때 항이뇨 작용이 나타남과 한쪽 신동맥 내에 투여하였을 때 투여 신장에서는 이뇨작용이 나타나지만 대조신에서는 항이뇨 작용이 나타남은 이미 보고(김, 1998)된 바가 있다. 따라서 SKP-450의 항이뇨 작용은 신장 내에서의 직접작용이 아닌 이차성임이 분명하다. 따라서 경동맥 내에 SKP-450을 투여하여 항이뇨 작용의 증추성 관여 여부를 검토 하고자 하였다.

**Table VI.** Effect of glibenclamide (0.4 mg/kg) given into a renal artery on antidiuretic action of SKP-450 (3.0 µg/kg) given into vein in dog

Parameters	Control	Times (min) after administration of SKP-450			
		0~10	10~20	20~30	30~40
Vol (ml/min)	L 1.59 ± 0.06	0.70 ± 0.09°	0.55 ± 0.22°	1.00 ± 0.13°	1.03 ± 0.10°
	R 1.14 ± 0.05	0.75 ± 0.02°	0.78 ± 0.08	0.83 ± 0.06°	0.83 ± 0.03°
GFR (ml/min)	L 25.3 ± 1.11	20.6 ± 1.14	25.5 ± 0.54	29.2 ± 0.25	27.0 ± 1.05
	R 26.2 ± 0.66	23.8 ± 0.02	24.8 ± 0.22	27.0 ± 0.40	25.8 ± 0.72
RPF (ml/min)	L 61.2 ± 1.94	50.2 ± 4.49°	69.2 ± 5.57*	76.8 ± 6.08*	70.3 ± 0.58*
	R 60.5 ± 1.43	62.1 ± 1.34	63.4 ± 2.08	66.6 ± 0.54	64.9 ± 0.20
C <sub>osm</sub> (ml/min)	L 2.11 ± 0.11	1.12 ± 0.20°	1.07 ± 0.08°	1.55 ± 0.08°	1.49 ± 0.00°
	R 1.74 ± 0.03	1.26 ± 0.05°	1.30 ± 0.06°	1.37 ± 0.04°	1.34 ± 0.01°
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	L -0.52 ± 0.14	-0.42 ± 0.11	-0.52 ± 0.06	-0.55 ± 0.06	-0.47 ± 0.11
	R -0.61 ± 0.07	-0.51 ± 0.03	-0.52 ± 0.01	-0.55 ± 0.01	-0.52 ± 0.02
E <sub>Na</sub> (µEq/min)	L 145.6 ± 6.66	77.9 ± 6.96°	72.0 ± 6.02°	106.1 ± 8.16°	101.1 ± 1.12°
	R 113.1 ± 2.71	82.4 ± 4.23°	87.1 ± 5.30°	91.4 ± 4.29°	92.7 ± 2.21°
R <sub>Na</sub> (%)	L 96.1 ± 0.17	97.0 ± 0.11	95.7 ± 8.68	97.6 ± 0.18	95.5 ± 0.13
	R 97.1 ± 0.08	97.7 ± 0.11	97.7 ± 0.16	97.7 ± 0.13	97.6 ± 0.13
E <sub>K</sub> (µEq/min)	L 21.9 ± 1.03	16.1 ± 2.59	20.0 ± 1.03	23.6 ± 2.10	21.0 ± 0.69
	R 18.6 ± 0.05	18.3 ± 0.25	19.5 ± 1.48	19.6 ± 1.05	18.0 ± 0.65
R <sub>K</sub> (%)	L 82.7 ± 0.60	84.9 ± 0.83	84.2 ± 1.14	83.9 ± 1.32	84.3 ± 1.14
	R 85.8 ± 0.35	84.7 ± 0.20	84.2 ± 1.34	85.5 ± 1.01	86.0 ± 0.89
K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup> (%)	L 15.1 ± 0.43	21.0 ± 0.40*	29.5 ± 3.91*	22.2 ± 0.29*	20.7 ± 0.45*
	R 16.4 ± 0.36	22.4 ± 0.85*	22.3 ± 0.36*	21.3 ± 0.13*	19.3 ± 0.22

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

**Table VII.** Effect of glibenclamide (4.0 mg/kg) given into vein on diuretic action of SKP-450 (0.1 µg/kg) given into a renal artery in dog

Parameters	Control	Times (min) after administration of SKP-450		
		0~10	10~20	20~30
Vol (ml/min)	L 3.58 ± 0.16	3.45 ± 0.18	2.82 ± 0.16	2.50 ± 0.12
	R 2.55 ± 0.18	2.20 ± 0.15	2.03 ± 0.13°	1.75 ± 0.09°
GFR (ml/min)	L 35.9 ± 2.00	34.5 ± 2.02	35.2 ± 2.22	35.6 ± 2.49
	R 35.6 ± 2.13	35.6 ± 2.47	34.0 ± 1.76	33.8 ± 1.89
RPF (ml/min)	L 70.4 ± 4.34	68.2 ± 3.62	68.0 ± 3.90	66.0 ± 3.50
	R 71.4 ± 4.60	68.8 ± 4.40	65.6 ± 3.86	64.2 ± 3.27
C <sub>osm</sub> (ml/min)	L 3.63 ± 0.17	3.67 ± 0.14	3.22 ± 0.02	2.93 ± 0.01
	R 2.98 ± 0.17	2.74 ± 0.14	2.60 ± 0.05	2.35 ± 0.03°
C <sub>H2O</sub> (ml/min)	L -0.06 ± 0.17	-0.22 ± 0.15	-0.41 ± 0.15	-0.43 ± 0.12
	R -0.43 ± 0.20	-0.54 ± 0.14	-0.56 ± 0.12	-0.60 ± 0.09
E <sub>Na</sub> (µEq/min)	L 257.5 ± 15.88	262.9 ± 7.62	228.9 ± 9.73	207.3 ± 7.99
	R 210.3 ± 16.25	191.9 ± 13.92	182.3 ± 12.61°	164.4 ± 9.02°
R <sub>Na</sub> (%)	L 94.9 ± 0.65	94.6 ± 0.65	95.2 ± 0.75	95.7 ± 0.66
	R 95.8 ± 0.60	96.1 ± 0.59	96.2 ± 0.60*	96.6 ± 0.44*
E <sub>K</sub> (µEq/min)	L 37.9 ± 3.41	36.5 ± 1.93	32.4 ± 1.67	32.8 ± 1.88
	R 33.6 ± 2.75	31.2 ± 2.06	28.8 ± 1.57°	29.2 ± 1.70
R <sub>K</sub> (%)	L 79.1 ± 2.20	78.3 ± 1.94	80.3 ± 3.14	80.3 ± 3.19
	R 81.2 ± 1.84	81.7 ± 2.43	82.2 ± 2.83	82.2 ± 2.30
K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup> (%)	L 14.4 ± 0.92	14.1 ± 0.93	14.2 ± 0.69	15.7 ± 0.81
	R 15.7 ± 0.87	16.0 ± 0.65	15.6 ± 0.60	17.6 ± 0.83

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

**Table VIII.** Effect of glibenclamide (4.0 mg/kg) given into vein on diuretic action of SKP-450 (0.3 µg/kg) given into a renal artery in dog

Parameters	Control	Times (min) after administration of SKP-450			
		0~10	10~20	20~30	30~40
Vol (ml/min)	L 3.58 ± 0.16	3.13 ± 0.12	2.18 ± 0.16	1.88 ± 0.16°	1.83 ± 0.16°
	R 2.55 ± 0.18	1.52 ± 0.09°	1.45 ± 0.08°	1.33 ± 0.12°	1.37 ± 0.10°
GFR (ml/min)	L 35.9 ± 2.00	37.3 ± 2.57	36.7 ± 2.52	35.4 ± 2.22	33.7 ± 3.17
	R 35.6 ± 2.13	35.3 ± 2.20	37.8 ± 2.51	34.7 ± 2.02	37.0 ± 2.71
RPF (ml/min)	L 70.4 ± 4.34	69.9 ± 3.70	66.1 ± 5.65	61.8 ± 4.55°	65.1 ± 5.37
	R 71.4 ± 4.60	63.8 ± 3.33°	68.8 ± 3.80	61.7 ± 4.47°	63.0 ± 5.33°
C <sub>osm</sub> (ml/min)	L 3.63 ± 0.17	3.46 ± 0.15	2.64 ± 0.07	2.33 ± 0.09	2.35 ± 0.09
	R 2.98 ± 0.17	2.14 ± 0.03	2.12 ± 0.03	1.89 ± 0.08°	1.94 ± 0.08°
C <sub>H2O</sub> (ml/min)	L -0.06 ± 0.17	-0.33 ± 0.10	-0.46 ± 0.12	-0.45 ± 0.12	-0.51 ± 0.12
	R -0.43 ± 0.20	-0.63 ± 0.08	-0.67 ± 0.07	-0.56 ± 0.08	-0.58 ± 0.07
E <sub>Na</sub> (µEq/min)	L 257.5 ± 15.88	254.7 ± 6.44	188.5 ± 12.49	166.0 ± 13.86°	166.1 ± 13.81°
	R 210.3 ± 16.25	149.5 ± 9.64°	144.8 ± 10.00°	130.9 ± 6.87°	136.8 ± 7.54°
R <sub>Na</sub> (%)	L 94.9 ± 0.65	95.1 ± 0.55	96.1 ± 0.73*	96.5 ± 0.61*	96.2 ± 0.66
	R 95.8 ± 0.60	96.9 ± 0.51	97.1 ± 0.52*	97.2 ± 0.57*	97.2 ± 0.59
E <sub>K</sub> (µEq/min)	L 37.9 ± 3.41	38.8 ± 2.47	32.0 ± 1.48	29.3 ± 1.67°	28.7 ± 1.67°
	R 33.6 ± 2.75	28.3 ± 1.64	28.2 ± 1.36	25.3 ± 1.61°	24.5 ± 1.67°
R <sub>K</sub> (%)	L 79.1 ± 2.20	77.8 ± 3.50	80.6 ± 3.76	81.9 ± 3.60	80.6 ± 3.57
	R 81.2 ± 1.84	82.9 ± 2.99	83.5 ± 3.17	84.0 ± 3.36*	84.9 ± 3.54*
K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup> (%)	L 14.4 ± 0.92	15.2 ± 0.93	16.9 ± 1.06	17.5 ± 1.04	17.0 ± 0.84
	R 15.7 ± 0.87	18.7 ± 0.83	19.3 ± 0.99	19.3 ± 1.36	17.6 ± 0.46

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

**Table IX.** Effect of SKP-450 (0.5 µg/kg) given into carotid artery on renal function in dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF (ml/min)	C <sub>osm</sub> (ml/min)	C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	E <sub>Na</sub> (µEq/min)	R <sub>Na</sub> (%)	E <sub>K</sub> (µEq/min)	R <sub>K</sub> (%)	K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup> (%)	MAP (mmHg)
-20-0	3.09 ± 0.24	58.0 ± 3.09	97.5 ± 5.51	4.40 ± 0.27	-1.64 ± 0.14	319.1 ± 20.63	96.4 ± 0.18	55.8 ± 2.32	79.1 ± 2.29	20.2 ± 1.52	116.8 ± 7.00
SKP-450 (0.5 µg/kg) into carotid artery											
0-10	2.71 ± 0.28	59.1 ± 2.90	96.0 ± 7.25	4.02 ± 0.36	-1.31 ± 0.08	297.6 ± 27.22	96.8 ± 0.39	50.5 ± 4.31	84.9 ± 2.42	21.0 ± 2.21	112.0 ± 10.18
10-20	2.74 ± 0.32	58.3 ± 3.55	105.6 ± 8.63	4.12 ± 0.40	-1.39 ± 0.09	306.2 ± 31.40	96.7 ± 0.43	53.2 ± 4.22	80.6 ± 2.07	22.8 ± 2.67	105.3 ± 8.31
20-30	3.08 ± 0.37	59.1 ± 3.99	109.1 ± 8.98	4.46 ± 0.46	-1.38 ± 0.09	340.4 ± 36.18	96.4 ± 0.47	59.5 ± 4.40	78.4 ± 2.34	23.5 ± 2.93	108.3 ± 8.18

Mean ± S.E. from 6 experiments. MAP : Mean arterial pressure as calculated from (diastolic pressure+1/3 pulse pressure). Abbreviations are the same as in Table I.

**Table X.** Effect of SKP-450 (1.5 µg/kg) given into carotid artery on renal function in dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF (ml/min)	C <sub>osm</sub> (ml/min)	C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	E <sub>Na</sub> (µEq/min)	R <sub>Na</sub> (%)	E <sub>K</sub> (µEq/min)	R <sub>K</sub> (%)	K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup> (%)	MAP (mmHg)
-20-0	3.09 ± 0.24	58.0 ± 3.09	97.5 ± 5.51	4.40 ± 0.27	-1.64 ± 0.14	319.1 ± 20.63	96.4 ± 0.18	55.8 ± 2.32	79.1 ± 2.29	20.2 ± 1.52	116.8 ± 7.00
SKP-450 (1.5 µg/kg) into carotid artery											
0-10	1.84 ± 0.19 <sup>o</sup>	55.6 ± 2.91	100.8 ± 7.81	3.08 ± 0.26 <sup>o</sup>	-1.25 ± 0.07	229.1 ± 21.51 <sup>o</sup>	97.4 ± 0.30*	44.9 ± 4.87 <sup>o</sup>	82.0 ± 1.87*	26.4 ± 2.41*	93.5 ± 4.70 <sup>o</sup>
10-20	2.35 ± 0.22 <sup>o</sup>	58.3 ± 3.53	105.3 ± 8.74	3.51 ± 0.26	-1.16 ± 0.05	259.1 ± 21.55 <sup>o</sup>	97.2 ± 0.20*	52.5 ± 2.94	81.0 ± 1.70	22.9 ± 1.68	90.3 ± 4.51 <sup>o</sup>
20-30	2.59 ± 0.24	60.5 ± 4.24	117.0 ± 10.12*	3.89 ± 0.30	-1.30 ± 0.08	301.3 ± 26.57	96.8 ± 0.16	56.1 ± 2.36	79.3 ± 3.29	19.8 ± 1.46	89.0 ± 4.32 <sup>o</sup>
30-40	2.71 ± 0.32	62.3 ± 4.59	116.9 ± 9.22*	4.13 ± 0.40	-1.42 ± 0.09	319.5 ± 34.99	96.7 ± 0.28	53.5 ± 3.20	79.9 ± 1.60	19.5 ± 1.30	91.5 ± 5.62 <sup>o</sup>

Mean ± S.E. from 6 experiments. Abbreviations are the same as in Table and IX.

Table IX는 SKP-450, 0.5 µg/kg 을 경동맥 내에 투여한 실험결과를 종합한 것이다. 이 투여량에서는 뇨량의 감소경향은 나타났으나 통계적 유의성은 없었다. 결과적으로 신장기능에 별다른 영향을 미치지 않았을 뿐 아니라 혈압에도 영향을 미치지 않았다.

Table X은 SKP-450의 투여량을 3배로 증량하여 1.5 µg/kg을 투여한 실험결과를 종합한 것이다. SKP-450 1.5 µg/kg를 투여 직후의 뇨량은 1.84±0.18 ml/min 로써 대조치 3.09±0.24 ml/min 에 비하여 유의적인 감소를 나타내었다. SKP-450 투여 후 두 번째 기에서도 2.35±0.22 ml/min 으로 유의적인 감소현상은 나타내었으나 그 감소율이 현저하게 둔화되었음을 발견할 수 있었다. 그 다음 기부터는 유의적인 감소현상이 나타나지 않았다. SKP-450의 투여량을 검토하였을 때 SKP-450의 중추적 항이뇨 작용이 있다고 고려할 수는 없다.

## 고 찰

경동맥내에 투여한 K<sup>+</sup> channel 개방제인 SKP-450의 항이

뇨작용은 신장신경 제거나 K<sup>+</sup> channel 차단제인 glibenclamide의 전처치에 의하여 영향을 받지 않았으나 한쪽 신동맥 내에 투여한 SKP-450의 투여 신장에서 나타난 이뇨작용은 신장 신경 제거나 glibenclamide에 의하여 억제되었다. 나아가 경동맥 내에 투여한 SKP-450은 신장기능에 별다른 영향을 미치지 않았다. 이상의 결과로 보아 정맥 내에 투여한 SKP-450의 항이뇨 작용은 신장 신경이나 K<sup>+</sup> channel과는 무관한 내인성 물질에 의한 이차성 기전에 의하며, 한쪽 신동맥내에 투여한 SKP-450의 투여 신장에서의 이뇨작용은 신장 신경과 관련되는 K<sup>+</sup> channel을 통하는 것으로 사료되었다. 신장에 분포된 신경은 부교감신경이 어느 정도 있으나 신경의 대부분은 교감신경임이 알려져 있다(Pitts, 1968; Slick 등, 1975). 개의 신장에 α-adrenergic stimulation이나 low frequency로 전기 자극하면 신세뇨관, 특히 근위 세뇨관에서 peritubular capillary starling force에 의하지 않고 신세뇨관에서의 직접작용에 의한 Na<sup>+</sup> 재흡수가 증가함이 이미 알려져 있다(Slick 등, 1975; Bello-Reuss 등, 1976; Gill and Caster, 1972). 또한 개(Nomura 등, 1977)



나 흰쥐(Bello-Reuss, 1977)에서 신장신경을 제거하면 GFR이나 RPF의 변화없이 근위세뇨관에 Na<sup>+</sup> 배설량의 증가와 더불어 현저한 이뇨작용이 나타났다. 그러나 Henle's loop나 원위부에서는 오히려 보상적으로 Na<sup>+</sup> 재흡수가 증가하는 것으로 보고되어 있다(Nomura 등, 1977; Bello-Reuss 등, 1977). 또한 개의 신장에 교감신경  $\alpha$ -흥분제인 norepinephrine을 주입하는 경우, 신혈류량의 감소와 여과분율( $FF=GFR/RPF \times 100$ )의 증가가 나타날 뿐 아니라 원위세뇨관이 아닌 근위세뇨관에서 직접적으로 Na<sup>+</sup> 재흡수를 촉진시켰음이 알려져 있다(Gill and Caster, 1972). 이런 점등을 고려했을 때 SKP-450의 정맥 내에 투여시 나타나는 항이뇨작용이 신장의 교감신경과 관련된 것이라면 신장 신경제거에 의하여 그 작용은 봉쇄되어야 할 것이다. 그러나 본 실험에서는 전혀 영향을 받지 않았다(Table I, II)는 것은 신장 신경과는 무관함을 뜻한다. 나아가 정맥 내에 투여한 SKP-450의 항이뇨 작용이 K<sup>+</sup> channel과도 무관하다고 생각하는 이유는 K<sup>+</sup> channel이 개방되면 K<sup>+</sup>이 세포 밖으로 유출되어 세포막 전위를 K<sup>+</sup> 평형전압으로 이동시키고 세포막을 과분극 시키므로써 세포흥분성이 감소되며(Cook, 1988) 그 결과 혈관 평활근이 이완되고 이에 따라 혈압이 하강하게 된다(Hamilton 등, 1986; Neugreen, 1990). 이 K<sup>+</sup> channel은 혈관 평활근 뿐아니라 포유 및 양서류 동물의 신장의 상피세포에서도 존재함이 확인되었다(Wang 등, 1992)). 특히 포유동물의 신장에서는 Na<sup>+</sup> 재흡수에 관여하는 Henle's loop의 상행각과 K<sup>+</sup> 분비의 주된 부위인 피질의 집합관 세포의 선단막에 존재함이 알려져 있다(Clark 등, 1993). 정맥내 투여한 SKP-450의 항이뇨 작용이 이와 같은 K<sup>+</sup> channel과 관련된 것이라면 K<sup>+</sup> channel 차단제인 glibenclamide(Clark 등, 1993)에 의하여 그 작용이 약화되거나 억제되었을 것이다. 그러나 본 실험에서는 그 항이뇨 작용이 전혀 영향을 받지 않았으며 SKP-450을 한쪽 신통맥내 투여하였을 때 대조신에서 나타난 항이뇨 작용도 정맥내 투여한 glibenclamide에 의하여 차단되지 않았기 때문이다. 또한 정맥내 투여한 SKP-450의 항이뇨 작용이 내인성 물질을 통한 이차적 작용이라고 결론한 것은 첫째, 한쪽 신통맥내에 SKP-450을 투여하였을 때 투여 신장에서는 오히려 이뇨작용이 나타났기 때문에(고 and 김, 1998) 위의 항이뇨 작용이 직접작용이 아닌 이차적 작용이라고 생각하며 두 번째, 이차적 작용은 신경성인 경우와 체액성인 경우가 있는데 본 실험에서는 이 항이뇨작용이 신장 신경제거에 의하여 전혀 영향을 받지 않았다. 따라서 이 항이뇨작용은 신경성이 아닌 체액성 즉, 내인성 물질에 의한 것으로 생각되었다. 나아가 이 내인성 물질에 의한 이 항이뇨작용은 증추성인 경우와 그렇지 않은 경우를 들 수 있는데 본 실험에서는 경동맥 내에 SKP-450을 투여하였을 때 신장기능에 별다른 영향을 나타내지 않았기 때문에 증추적 작용 가능성은 극히

희박하다. 그러나 이 내인성 물질이 무엇인가에 대하여서는 본 실험만으로는 정확히 파악할 수는 없지만 humoral natriuretic factor(HNF)와 관련 가능성을 고려할 수는 있다. HNF는 de Bold(de Bold 등, 1981)가 포유류 심방의 식염수 추출물을 정맥내 투여하면 현저한 Na<sup>+</sup> 이뇨(natriuresis) 및 이뇨작용이 나타남을 관찰하여 이 물질을 atrial natriuretic factor(심방 나트륨 이노인자=ANF)라 명명하였으며 이런 인자는 뇌에도 존재하는데 이것은 BNP(brain natriuretic peptide)라고 알려져 있다(Sudoh 등, 1988). 따라서 이런 것들을 통틀어 humoral natriuretic factor(HNF)라고 하는데 이것들은 다 같이 신세뇨관에서의 R<sub>Na</sub>의 억제에 의한 E<sub>Na</sub>의 증가와 더불어 이뇨작용을 일으킬 뿐아니라(Struthers, 1990) aldosterone과 renin의 분비 억제작용도 알려져 있다(Kook, 1987). 따라서 ANF 유리를 억제하면 aldosterone이나 renin의 분비 증대에 의하여 R<sub>Na</sub>의 증가와 E<sub>Na</sub>의 감소와 더불어 항이뇨 작용을 야기할 수 있다. 그러나 본 실험만으로는 이러한 가능성을 확정할 수는 없다. 한편 SKP-450의 항이뇨 작용시 신장내 작용점은 원위부로 고려된다. 그 이유는 K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> 비의 증대와 Cosm의 감소와 C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>의 불변 등을 들 수 있다. 원위세뇨부에는 aldosterone에 의하여 작동되는 K<sup>+</sup>-Na<sup>+</sup> 교환 pump가 존재하며 이 pump의 작동이 활성화되면 Na<sup>+</sup>의 재흡수가 증대되는 것에 비례하여 K<sup>+</sup>의 배설량이 많아지게 되고 K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> 비는 증대하게 된다(길, 1972). 이에 따라 C<sub>osm</sub>의 감소가 나타나고 C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>는 증가하거나 불변할 것이다(Suki 등, 1965). 이런 점을 고려할 때 정맥내 투여한 SKP-450의 항이뇨 작용점은 원위세뇨관으로 판정되며, 이것은 SKP-450이 부신피질을 직접 흥분시켜 aldosterone의 산출을 촉진하거나 유리를 증대시키는 결과로 생각할 수도 있다. 신통맥내 투여한 SKP-450의 투여 신장에서 이뇨작용은 신장 신경과 K<sup>+</sup> channel이 관련이 있는 작용이라고 고려되었다. 이미 설명한 바와 같이 신장신경의 대부분을 차지하는 교감신경계(Pitts, 1968; Slick 등, 1975)를 신장 신경의 제거로 차단하면 SKP-450의 이뇨작용이 억제되었다는 것은 SKP-450의 이뇨작용이 신장신경과 밀접한 관련성이 있음을 뜻하며 나아가 K<sup>+</sup> channel 차단제인 glibenclamide에 의하여서도 그 이뇨작용이 억제되었다는 것은 이 이뇨작용이 K<sup>+</sup> channel을 통하여 이루어짐을 의미하는 것으로 사료되었다.

## 참고문헌

- Bello-Reuss, E., Pastoriza-Munoz, E. and colinders, R.E. (1977). Acute unilateral renal denervation in rats with extracellular volume expansion. *Am. J. Physiol.* **232**(1), F26-F32.
- Bello-Reuss, E., Trevino, D.L. and Gottschalk, C.W. (1976). Effect of renal sympathetic nerve stimulation on proximal water and sodium reabsorption. *J. Clin. Invest.* **57**, 1104-

- 1110.
- Clark, M.A., Hunphrey, S.J., Smith, M.P. and Ludens, J.H. (1993). Unique natriuretic properties of the ATP-sensitive  $K^+$  channel blocker glyburide in conscious rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **265**, 933-937.
- Cook, N.S. (1988). The pharmacology of potassium channels and their therapeutic potential. *Trends in Pharmacol. Sci.* **9**, 21-28.
- De Bold, A.J., Borenstein, H.B., Veress, A.T. and Sonnenberg, H. (1981). A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.* **28**, 94-98.
- Elsa, B. R., Colindres, R. E., Enrique, P. M., Muller, R. A. and Gottschalk, C. W. (1975). Effects of acute unilateral renal denervation in the rat. *J. Clin. Invest.* **56**, 208-217.
- 길원식 (1972). 뇨의 형성과 배설. *한국의학학*. **2**, 463-472.
- Gill, J.R., Jr. and Caster, A.G.T. (1972). Effect of renal alpha adrenergic stimulation on proximal tubular sodium reabsorption. *Am. J. Physiol.* **223**, 1201-1209.
- Hamilton, T.C., Weir, S.W. and Weston, A.H. (1986). Comparison of the effect of BRL 34951 and Verapamil on electrical and mechanical activity in rat portal vein. *Br. J. Pharmacol.* **88**, 103-111.
- Jung, Y.S., Moon, C.H., Yoo, S.Y. and Shin, H.S. (1996). Effects of novel potassium channel opener KR-30450 and its metabolite KR-30818 on the smooth muscle of the guinea pig. *J. Appl. Pharm.* **4**, 373-377.
- 정이숙, 문창현, 유성은, 신화섭 (1997). 신규합성 KATP 통로 개방제인 SKP-450과 대사체 SKP-818의 흰쥐 적출심장 및 대동맥에 대한 작용. *약학회지*. **41**, 241-246.
- 고석태, 김미형 (2000).  $K^+$  channel 개방제인 SKR450의 신장작용. *응용약물학회지*, 8,00-00.
- Kook, Y.J. (1987). Atrial natriuretic factor. *J. Korean Med. Assoc.* **30**, 246-252.
- Kwang, Y.G., Park, S.K., Kang, H.S., Kim, J.S., Chae, S.W., Cho, K.P., Yoo, S.E. and Kim, D.H. (1995). KR-30450, a newly synthesized benzopyran derivative, activates the cardiac ATP-sensitive  $K^+$  channel. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* pp. 807-812.
- Neugreen, D.T., Bray, K.M., McHarg, A.D., Weston, A.H., Dutdy, S., Brown, P.S. Kay, P.B., Edwards, G., Longmore, J. and Southerton, S. (1990). The action of diazoxide and minoxidil sulfate on rat blood vessels; a comparison with cromakalim. *Br. J. Pharmacol.* **100**, 605-613.
- Nomura, G., Takabatake, T., Arai, S., Uno, D., Shimao, M. and Hatfori, N. (1977). Effect of acute unilateral renal denervation on tubular sodium reabsorption in the dog. *Am. J. Physiol.* **232**(1), F16-F19.
- Phillips, B.A. (1944). *Quantitative Clinical Chemistry* by Peters and Van Slyke, Baltimore, Williams, Wilkins. Vol. 2. Methods.
- Pitts, R.T. (1968). *Physiology of the Kidney and Body Fluids*. Yearbook, Medical Publ, Chicago. p. 150.
- Quast, U. and Cook, N.S. (1989). In vitro and in vivo comparison of two  $K^+$  channel openers, diazoxide and cromakalim and their inhibitor by glibenclamide. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **250**, 261-271.
- Seo, H.W., Oh, J.H., Lee, B.H. and Shin, H.S. (1997). Effects of chronically treated SKP-450 on blood pressure in SHR. *The spring convention of the pharmaceutical society of Korea*. P. 137.
- Slick, G.L., Agilera, A.J., Zambrack, E.J., Di Bona, G.F. and Kaloyanides, G.F. (1975). Renal neuroadrenergic transmission. *Am. J. Physiol.* **229**, 60-68.
- Smith, H.W., Finkelstein, N., Aliminos, L., Crawford, B. and Graber, B. (1945). The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. *J. Clin. Invest.* **21**, 388-404.
- Snedecor, G.W., and Cochran, W.G. (1980). *Statistical Methods*, 7th. eds. Iowa State Univ.
- Struthers, A.D. (1990). *Atrial Natriuretic Factor*, Blackwell Scientific Publications. USA. pp. 89-113.
- Sudoh, T., Kangawa, K., Minamino, N. and Matsuo, H. : A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. **332**, 78-85, 1988a.
- Suki, W., Rector, F.C. Jr. and Seldin, D.W. (1965). The site of action of furosemide and other sulfonamide diuretics in the dog. *J. Clin. Invest.* **44**, 1458-1465.
- Wang, W., Sackin, H. and Geibisch, G. (1992). Renal potassium channel and their regulation. *Annu. Rev. Physiol.* **54**, 81-96.