

흰쥐 신조직내 Cyclic Nucleotide 함량에 미치는 Hydrocortisone 과 Furosemide 의 영향

가톨릭의과대학 약리학교실

조규철 · 김인순 · 양재하 · 박영서

= Abstract =

Effect of Hydrocortisone and Furosemide on the Renal Cyclic Nucleotides Content in Rat

Kyu Chul Cho, In Soon Kim, Jae Ha Yang and Young Suh Park

Department of Pharmacology, Catholic Medical College, Seoul, Korea

Hydrocortisone 5 mg/kg which exerts minimal effect on the renal function and furosemide 1 mg/kg which induces moderate amount of diuresis were injected intraperitoneally to study their effects on the renal cyclic nucleotides content in rats.

1) The renal tissue levels of cAMP were significantly increased by administration of hydrocortisone, but there was no significant change in the furosemide group compared with that of saline treated control group.

Moderate elevation in renal cAMP level was noted by the combined administration of hydrocortisone and furosemide, but this elevation was less than that of hydrocortisone treated group.

2) The renal cGMP level did not show any remarkable change after the administration of hydrocortisone, however, there was a significant increase by the administration of furosemide alone or combination of both drugs.

The level of renal cGMP was higher and maintained longer in the combined treated group than furosemide treated group.

The result of this experiment indicates that the potentiating effect of hydrocortisone on the diuretic action of furosemide may be related to the renal levels of cGMP rather than that of cAMP.

서 론

신세뇨관에서 전해질이 재흡수되는 기전은 아직도 명백한 해답을 얻지 못하고 있으나 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ 가 Na^+ 수송과 밀접한 관계가 있으며 (Fitzpatrick et

* 이 연구는 1983년도 가톨릭중앙의료원 연구보조비로 이루어진 것임.

al., 1969; Kinne et al., 1971; Ebel et al., 1971; Glynn & Karlish, 1975) 요의 산성화와 bicarbonate 재흡수에는 carbonic anhydrase 가 중요한 역할을 하고 있음 (Mann & Keilin, 1940; Berliner & Orloff, 1956) 은 잘 알려진 사실이다. 따라서 그간 개발되고 임상에서 쓰이고 있는 이뇨제들은 이들 효소계의 억제작용을 나타내는 것들이 대부분이다. 그러나 세뇨관에서 전해질의 재흡수를 억제하는 몇가지 물질들은 Na^+

K⁺-ATPase 활성에 영향을 주지 않으며 (Taylor, 1963; Duggan & Noll, 1965; Nechay & Nelson, 1970; Bentley, 1968; Ebel et al., 1972) Na⁺-K⁺-ATPase의 선택적인 억제물질인 Vanadium (Cantley et al., 1977; Nechay & Saunders, 1978)도 쥐에서는 이노작용이 나타나나 (Balfour et al., 1978; Roman et al., 1981) 마취된 개 (Mills & Newport, 1979)와 고양이 (Larsen et al., 1979) 및 토끼 (김 et al., 1983)에서는 항이노작용이 나타난다고 보고되었다. 따라서 신세뇨관에서 Na⁺ 수송에 관여하는 다른 효소계에 대한 관심이 집중되었으며 (Ebel, 1974; Ferguson & Twite, 1975) 이같은 효소계가 adenyl cyclase 계임이 시사되었다. cAMP (cyclic adenosine monophosphate)는 흰쥐에 투여시 근위세뇨관에서 액체이동을 억제하며 (Fülgraff & Meiforth, 1974; Baumann et al., 1974) 흰쥐의 대동맥에 cGMP (cyclic guanosine monophosphate)를 투여시 전해질 배설량이 증가되었다 (Osswald, 1974)는 보고가 있으며, 흰쥐에 furosemide 투여시 신조직내 cAMP 함량에는 변화가 없었으나 cGMP 함량은 두배로 증가되었다 (Osswald et al., 1977)는 보고가 있다.

Furosemide의 이노작용에 상승작용을 나타내는 hydrocortisone (홍관희와 조규철, 1980)과 furosemide를 각각 혹은 병합투여시 흰쥐의 신조직내 cyclic nucleotide 함량에 어떤 변화가 야기되는가를 보기 위하여 본실험을 실시하였다.

재료 및 방법

실험동물은 체중 300 g 내외의 건강한 흰쥐 (Sprague-Dawley strain)를 사용하였다. 흰쥐는 2주일간 규정 사료로 사육한 다음 실험전 12시간은 물만 마시게 하였다. 실험동물은 ① 대조군 ② furosemide 투여군 ③ hydrocortisone 투여군 및 ④ hydrocortisone과 furosemide 병합투여군으로 나누었으며 각 군마다 32마리를 사용하였다.

흰쥐의 복강내로 secobarbital 30 mg/kg 을 주사하여 마취시킨 다음 대조군에는 생리식염수를, furosemide 투여군에는 furosemide 1 mg/kg 을, hydrocortisone 투여군에는 hydrocortisone 5 mg/kg 을, 그리고 hydrocortisone과 furosemide 병합투여군에는 hydrocortisone (5 mg/kg)과 furosemide (1 mg/kg)를 각각 복강내에 5 ml/kg 의 용량으로 주사하였다. 약물주사 후 10분, 30분, 60분 및 120분의 시간차를 두어 4소군으로 나누어 실험을 실시하였다.

각 해당시간에 동물을 배위로 고정하여 개복수술을 실시하였다. 복부 정중선을 절개하여 신동맥에 냉각된 생리식염수를 주입시켜 혈액이 신에서 제거되도록 하였다. 신의 혈액이 제거된 것을 확인한 다음 신을 적출하여 피막을 박리 제거하고 3~5개의 조각으로 만들어 여지에 놓고 압축한 다음 dry ice에 넣어 냉동시켰다.

냉동된 신조직을 평량하고 냉각한 7% TCA (trichloroacetic acid) 용액 4 ml 를 가하여 균질화시켰다. 균질액을 냉동원심분리기를 사용하여 20,000×g에서 20분간 원심분리한 다음 침전물을 제거한 상등액을 취하였다.

상등액의 cAMP 함량이 본 실험에서 사용한 방법의 측정범위 이내로 들어가게 하기 위하여 각 시료를 3배 희석하여 사용하였고 cGMP의 측정을 위해서는 희석하지 않은 시료를 사용하였다.

각 시료 1 ml 를 diethyl ether 로 10배 용적으로 하여 vortex mixer에 섞어 TCA 제거를 위한 분리조각을 8번 반복하였다. 잔류 ether는 80°C 물탕 속에서 3분간 가열하여 제거하였다. 이같이 조각한 시료 0.5 ml 를 취하여 Lyophilization 한 다음 잔사를 다시 0.05 M Tris/EDTA buffer, pH 7.5, 0.5 ml 를 가하여 녹였다.

이같이 제조한 시료를 Radiochemical centre (Amersham, England)에서 구입한 cAMP assay kit와 cGMP assay kit 를 써서 측정에 사용하였다.

cAMP의 정량

먼저 시료 50 μl 를 시험관에 취하고 여기에 [8-³H] cAMP 용액 50 μl (18 p mol/ml, 0.5 μCi/18 p mol)와 binding protein 용액 100 μl (1 μg protein/100 μl) 를 가하여 수초간 섞은 다음 0°C에서 2시간 동안 incubation 하였다.

다음에 활성탄 현탁액 100 μl (0.2 g/ml H₂O) 을 가하여 vortex mixer로 혼합시켜 binding protein에 결합하지 않은 [8-³H] cAMP를 활성탄에 흡착시키고 냉동원심분리기를 사용하여 4,000 rpm으로 10분간 원심분리하여 상등액에서 200 μl 를 취하여 scintillation vial에 넣고 cocktail (dioxane 500 ml, naphthalene 50 g, PPO 3.5 g, POPOP 0.15 g 혼합액) 을 가하여 10 ml 를 만들어 liquid scintillation counter (Beckman LS 100) 를 사용하여 방사능을 측정하였다.

cGMP의 정량

성 적

먼저 [³H] cGMP(80 p mol, 1.6 μCi)를 50 μl 취하여 시험관에 넣고 시료 100 μl에 항혈청 50 μl를 가하여 vortex mixer로 섞은 다음 0°C에서 11시간 30분동안 incubation시켰다. 여기에 (NH₄)₂SO₄ 1ml를 가한후 혼합시킨 다음 5분간 얼음속에 방치한 후 4,000 rpm에서 10분간 냉동원심분리시킨 다음 침전물을 취하여 1.1 ml의 물에 녹여 그중 1ml를 취하여 toluene system cocktail(POPOP 0.3g, PPO 7g에 toluene과 Triton X-100이 2:1의 비율이 되게 1l로 만듦)에 섞은 다음 총 10ml로 만들어 scintillation counter를 사용하여 방사능을 측정하였다.

cAMP와 cGMP의 표준곡선은 각각의 standard 0.5, 1, 2, 4, 8 p mol/100 μl를 사용하여 작성하였다.

모든 실험성적은 평균과 표준편차로 표시하고 유의성은 t-test로 판정하였다.

실험성적은 표 1,2에 종합하여 제시하였다. 정상 흰 쥐의 복강내에 생리식염수를 주사한 대조군의 신조직내 cAMP 함량은 주사후 10분에 평균 882.25±23.72 p mol/g-wet weight이었고 시간경과에 따른 차이는 별로 인정할 수 없었으며 주사후 120분에 평균 886.54±31.65 p mol/g-wet weight이었다. 대조군의 cGMP 함량은 생리식염수를 주사후 10분에 평균 41.05±7.34 p mol/g-wet weight이었고 120분 후에 평균 39.14±7.26 p mol/g-wet weight로서 시간경과에 따른 유의한 차이는 없었다.

furosemide 단독투여군에서 furosemide 주사후 10분, 30분, 60분 및 120분에 신조직내 cAMP 함량은 각각 평균 867.57±42.56, 916.45±28.52, 918.23±32.66, 891.58±36.44 p mol/g-wet weight로서 대조군에 비해 약간 증가된 경향을 나타내었으나 유의한 차이는

Table 1. Renal tissue levels of cAMP after administrations of hydrocortisone, furosemide and both combined drugs in the rat

Time (min)	cAMP(p mol/g wet weight) ⁺			
	Control (Saline 0.5 ml/kg)	Hydrocortisone (5 mg/kg)	Furosemide (1 mg/kg)	Hydrocortisone(5mg/kg) + Furosemide(1 mg/kg)
10	882.25±23.72	1,126.34±32.48**	867.57±42.56	1,019.26±42.62*
30	901.67±36.89	1,236.57±45.79**	916.45±28.52	1,002.38±36.27*
60	895.65±27.36	905.54±32.67	918.23±32.66	922.56±45.26
120	886.54±31.65	896.54±39.50	891.58±36.44	901.43±48.15

⁺ Each value represents mean±S.D. of 8 experimental rats.

* p<0.01, ** p<0.01

Table 2. Renal tissue levels of cGMP after administrations of hydrocortisone, furosemide and both combine drugs in the rat

Time (min)	cGMP(p mol/g wet weight) ⁺			
	Control (Saline 0.5 ml/kg)	Hydrocortisone (5 mg/kg)	Furosemide (1 mg/kg)	Hydrocortisone(5mg/kg) + Furosemide(1 mg/kg)
10	41.05±7.34	35.68±5.23	53.48±7.03*	58.86±6.96*
30	38.26±5.53	42.48±6.43	46.26±5.33 ⁺	56.58±7.13*
60	40.25±6.54	41.27±7.92	42.79±4.84	48.24±6.33*
120	39.14±7.26	41.03±8.52	40.54±5.76	42.66±7.94

⁺ Each value represents mean±S.D. of 8 experimental rats.

* p<0.01

아니었다.

furosemide 투여후 시간경과에 따른 신조직내 cGMP 함량은 10분과 30분에 각각 53.48 ± 7.03 p mol/g-wet weight 와 46.26 ± 5.33 p mol/g-wet weight 로서 대조군에 비해 유의한 증가($p < 0.01$)를 나타내었으며 60분과 120분후에는 대조군과 비슷하였다.

hydrocortisone 단독투여후 흰쥐의 신조직내 cAMP 함량은 10분에 평균 $1,126.34 \pm 32.48$ p mol/g-wet weight 이었고 30분에 평균 $1,236.57 \pm 45.79$ p mol/g-wet weight 로서 대조군에 비하여 유의한 증가를 보였으나 ($p < 0.001$) 약물투여후 60분과 120분에는 대조군과 별 차이가 없었다.

hydrocortisone 단독투여군에서 약물투여후 신조직 cGMP 내함량은 10분에 평균 35.68 ± 5.23 p mol/g-wet weight 이었고 120분에 평균 41.03 ± 8.52 p mol/g-wet weight 로서 시간경과에 따른 대조군과의 유의한 차이는 없었다.

hydrocortisone 과 furosemide 를 병합투여한 군의 신조직내 cAMP 함량은 10분, 30분 경과시 각각 평균 $1,019.26 \pm 42.62$ p mol/g-wet weight 와 $1,002.38 \pm 36.27$ pmol/g-wet weight 로서 대조군에 비해 유의한 증가($p < 0.01$)를 나타냈으나 60분과 120분후에는 대조군과 별 차이가 없었다.

hydrocortisone 과 furosemide 를 병합투여한 군에서 신조직내 cGMP 함량은 약물투여후 10분, 30분, 60분 경과시 각각 평균 58.86 ± 6.96 p mol/g-wet weight, 56.58 ± 7.13 p mol/g-wet weight 및 48.24 ± 6.33 p mol/g-wet weight 로서 대조군에 비해 모두 유의한 증가를 나타내었으나 ($p < 0.01$) 120분에는 대조군과 비슷한 값을 나타내었다.

고 찰

furosemide 는 pKa 가 3.8인 약산성 유기산으로 생체에 흡수된 후에 혈장 단백질과 결합되며(Gayer, 1965; Cohen et al., 1976) 유리형의 약물은 대부분이 이온화되어 있고, 신의 근위세뇨관에서 능동적으로 분비되어(Deetzen, 1966; Honari et al., 1977) Henle 고리의 상행각에서 요관측으로부터 재흡수된 다음 이곳에서 Cl⁻의 이동을 억제한다고(Burg et al., 1973; Burg, 1976) 알려져 있다. 신세뇨관에서 전해질재흡수에 Na⁺-K⁺-ATPase 가 관여하고 있음은 주지의 사실이나 furosemide 나 ethacrynic acid 는 Cl⁻재흡수억제 기전이 먼저 나타나므로(Edwards et al., 1973; Gold-

berg, 1973; Suki et al., 1973) Na⁺-K⁺-ATPase 억제 작용으로 Cl⁻재흡수 억제작용을 설명하기는 어렵다.

Senft 들(1968)은 furosemide 가 cyclic nucleotide phosphodiesterase 를 억제하여 신조직에 cAMP 를 증가시켜 이노작용이 나타난다고 보고하였으나, Ebel (1974)은 furosemide 가 흰쥐의 신조직의 adenylate cyclase 의 활성을 억제하는 작용을 관찰하고 이효소의 억제작용이 이노작용과 밀접한 관계가 있다는 보고를 하여 서로 상반된 견해를 나타내고 있다. 이와 관련해서 furosemide 가 prostaglandin E 를 유리시켜 신혈관의 이완작용을 일으켜 신혈류량이 증가되어 이노작용이 나타난다는 견해(Williamson et al., 1974; Duchin et al., 1977)도 있는데 prostaglandin 은 cAMP 형성을 촉진시키는 작용이 있기때문에 furosemide 의 이노작용기전에 cyclic nucleotide 가 밀접한 관련성이 있음을 알 수 있다.

한편 hydrocortisone 이 cyclic nucleotides 의 생성을 촉진시키며(Vesely, 1980) 대량의 hydrocortisone 은 항이노작용을 나타내고 소량은 이노작용을 나타낸다고(한철연, 1971)보고된 바 있다. hydrocortisone 을 전처치한 토끼에 furosemide 를 투여하면 이노작용의 증강효과가 나타나는데(홍관희와 조규철, 1980) 이들은 이 증강작용이 hydrocortisone 에 의한 신혈류역학적 변동에 의한 것이라고 추리한 바 있다.

본 실험에서 hydrocortisone 단독투여군의 신조직내 cAMP 함량은 유의하게 증가되었으나 furosemide 단독투여군에서는 별 변동을 인정할 수 없었다. 이노작용의 현저한 증강 효과를 본(홍관희와 조규철, 1980) hydrocortisone 과 furosemide 의 병합투여군에서 신조직내 cAMP 함량은 대조군보다는 증가되었으나 hydrocortisone 단독투여군보다는 오히려 낮았다. 이같은 실험결과는 신조직의 cAMP 함량의 증가와 이노작용 증강효과와의 상호간에 관계가 없든지 또는 있어도 그 관련성이 매우 희박한 것을 뜻한다.

신조직내 cGMP 함량은 hydrocortisone 단독투여군에서 약간 높아졌으나 유의성은 없었다. Vesely(1980)는 in vitro 실험에서 모든 steroid 호르몬이 guanylate cyclase 를 흥분시켜 cGMP 함량을 증가시킨다고 하였는데 그의 보고에서도 in vitro 에서 picomolar 범위에서는 cGMP 를 증가시키나 millimolar 범위에서는 억제한다고 하였기 때문에 용량과의 관계와 in vitro 실험과의 연관성은 확실치 않다.

furosemide 단독투여군에서 신조직내 cGMP 함량은 유의한 증가를 나타내었으나 60분 후에는 대조치와 별

차이가 없었다. 또한 hydrocortisone 과 furosemide 병합투여군에서는 신조직내 cGMP 함량이 60분간 유의한 증가를 보였다.

흰쥐에 cGMP 를 동맥내 주입시 이노작용이 나타났고(Osswald, 1974) furosemide 가 주로 Cl-재흡수억제 작용을 나타낸다는 사실(Burg, 1976)을 고려할때 본 실험결과는 전해질 수송 특히 Cl-수송과 cGMP 와 밀접한 관련성이 있는 것을 시사하고 있으며 cAMP 는 신혈류조절에 관여하는 것으로 사료된다.

최근 Cole 들(1982)은 adenylate 나 guanylate 의 대사에 관여하는 효소들이 흰쥐의 nephron 의 부위에 따라 그 분포상태에 많은 차이를 보인다고 보고하였는데 전해질 수송과 이들 효소의 분포상태의 차이에 어떤 관련이 있는지는 앞으로 추구되어야할 문제라고 본다.

결 론

신기능에 비교적 영향을 적게 미치는 용량(5 mg/kg)의 hydrocortisone 과 이노작용을 일으키는 적정용량(1 mg/kg)의 furosemide 를 각각 투여했을때와 병합투여시 흰쥐의 신조직내 cyclic nucleotides 함량에 어떤 변동이 나타나는 지를 비교 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 신조직내 cAMP 함량은 hydrocortisone 단독투여시 대조군에 비해 현저한 증가를 나타내었고 furosemide 단독투여군에서는 별 변화가 없었으며, hydrocortisone 과 furosemide 병합투여군에서는 약간 증가되었으나 hydrocortisone 단독투여군에 비하여 대체로 낮았다.

2) 신조직내 cGMP 함량은 hydrocortisone 단독투여군에서는 대조군에 비해 별 변화가 없었고 furosemide 단독투여군에서는 유의한 증가를 나타내었다. hydrocortisone 과 furosemide 를 병합투여시 cGMP 함량은 furosemide 단독투여군보다 더 높았으며 60분동안 유의한 증가를 보였다.

이상의 성적으로 hydrocortisone 이 furosemide 의 이노작용을 증강시키는 요인은 적어도 그 일부가 신조직내 cGMP 함량의 증가에 기인함을 알았다.

참 고 문 헌

Balfour W.E., Grantham, J.J. & Glynn, I.M.: Vanadate-stimulated natriuresis. *Nature(Lond.)* 275:768, 1978.

- Baumann, K., Chan, Y.L., Bode, F. & Papavassilion, F.: *Effect of parathyroid hormone and cyclic nucleotides on the isotonic sodium reabsorption in the proximal convoluted tubule of rat kidney. Pflügers Arch.* 347:142, abstract. 1974
- Bentley, P.J.: *Amiloride a potent inhibitor of sodium transport across the toad bladder. J. Physiol.(Lond.)* 195:317-330, 1968.
- Berliner, R.W. & Orloff, J.: *Carbonic anhydrase inhibitors. Pharmacol. Rev.* 8:137, 1956.
- Burg, M., Stoner, L., Cardinal, J. & Green, N.: *Furosemide effect on isolated perfused tubules. Amer. J. Physiol.* 225:119-124, 1973.
- Burg, M.: *Tubular chloride transport and the mode of action of some diuretics. Kidney Int.* 9: 189-197, 1976.
- Cantley, L.C. Jr., Josephson, L., Warner, R., Yanagisawa, M., Lechene, C. & Guidotti, G.: *Banadate is a potent(Na, K)-ATPase inhibitor found in ATP derived from muscle. J. Biol. Chem.* 252:7421-7423, 1977.
- Cohen, M/R., Hinsch, E., Bergona, P., Ryan, J., Kolis, S.J. & Schwartz, M.A.: *A comparative diuretic and tissue distribution study of uetanide and furosemide in the dog. J. Pharmacol. Exp. Therap.* 197:697-702, 1976.
- Cole, B.R., Hays, A.E., Boylan, J.G., Burch, H.B. & Lowry, O.H.: *Distribution of enzymes of adenylate and guanylate nucleotide metabolism in rat nephron. Amer. J. Physiol.* 243:F349-F355, 1982.
- Deetzen, P.: *Micro-puncture studies on site and mode of diuretic action of furosemide. Ann. N.Y. Acad. Sci.* 139:408-415, 1966.
- Duchin, K.L., Peterson, L.N. & Burke, T.J.: *Effect of furosemide on renal autoregulation. Kidney int.* 12:379-386, 1977.
- Duggan, D.E. & Noll, R.M.: *Effect of ethacrynic acid and cardioglycosides upon a membrane adenosine triphosphatase of renal cortex. Arch. Biochem.* 109:388-398, 1965.
- Ebel, H., De Santo, N.G. & Hierhoizer, K.: *Plasma cell membranes of the rat kidney. I. Purification and properties of cell membranes ATPase.*

- Pflügers Arch.* 324:1-25, 1971.
- Ebel, H., Ehrlich, J., De Santo, N.G. & Docrken, U.: *Plasma membranes of the kidney. III. Influence of diuretics on ATPase activity.* *Pflügers Arch.* 335:224-234, 1972.
- Ebel, H.: *Effect of diuretics on renal Na-K-ATPase and adenylcyclase.* *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 281:301-314, 1974.
- Edwards, B.R., Baer, P.G., Sutton, R.A.L. & Dirks, J.H.: *Micro-puncture study of diuretic effects on sodium and calcium reabsorption in the dog nephron.* *J. Clin. Invest.* 52:2418-2427, 1973.
- Ferguson, D.R. & Twite, B.R.: *Effect of diuretics on Na-K-ATPase and cAMP levels in toad bladder epithelial cells.* *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 287:111-116, 1975
- Fitzpatrick, D.F., Davenport, G.R., Forte, L. & Landon, F.J.: *Characterization of plasma membrane proteins in mammalian kidney. I. Preparation of a membrane fraction and separation of the protein.* *J. Biol. Chem.* 244: 3561-3569, 1969.
- Fülgraff, F. & Meiforth, A.: *Effects of cyclic nucleotide monophosphates (cAMP, cGMP, CIMP, dibutyryl cAMP) on transtubular net fluxes in rat kidney.* *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 283:425-429, 1974.
- Gayer, J.: *Die renal Excretion des neuen Diureticum Furosemide.* *Klin. Wochenschr.* 43:898-902, 1965.
- Glynn, I.M. & Karlsh, S.J.D.: *The sodium pump.* *Annu. Rev. Physiol.* 37:13-55, 1975.
- Goldberg, M.: *The renal physiology of diuretics, in Handbook of Physiology, section 8, Renal Physiology.* Washington D.C. American Physiological Society, 1031, 1973.
- 한철연 : 가트의 신장기능에 미치는 Hydrocortisone의 영향. 전남의대잡지, 8, 639-643, 1971.
- 홍관희, 조규철 : Hydrocortisone 전처치가 Furosemide 이노작용에 미치는 영향. 가톨릭대학의학부논문집 33:471-476, 1980.
- Honari, J., Blair, A.D. & Cutler, R.E.: *Effects of Probenecid on furosemide kinetics and natriuresis in man.* *Clin. Pharmacol. Therap.* 22: 395-401, 1977.
- 김인순, 이상복, 조규철 : Vanadium이 신장 Na-K-ATPase에 미치는 영향. 대한약리학회지 19(1): 445-454, 1983.
- Kinne, R., Schmitz, J.E. & Kinne-Saffran, E.: *The localization of the Na⁺-K⁺-ATPase in the cells of rat kidney cortex. A study on isolated plasma membranes.* *Pflügers Arch.* 329:191-206, 1971.
- Larsen, J.A., Thomsen, O.O. & Hansen, O.: *Vanadate-induced oliguria in the anesthetized cat.* *Acta Physiol. Scand.* 106, 495-496, 1979.
- Mann, T. & Keilin, D.: *Sulphanilamide as a specific inhibitor of carbonic anhydrase.* *Nature* 146: 92-93, 1979.
- Mills, I.H. & Newport, P.A.: *Renal vasoconstriction, hypertension and fall in urinary osmolality produced by arterial vanadate infusion. (abstract).* *J. Physiol.(Lond.)* 296:92-93, 1979.
- Nechay B.R. & Nelson, I.A.: *Renal ouabain-sensitive adenosine triphosphatase activity and Na⁺-reabsorption.* *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 175: 717-726, 1970.
- Nechay, B.R. & Saunders J.P.: *Inhibition of vanadium of sodium and potassium dependent adenosine triphosphatase derived from animal and human tissues.* *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 2:247-262, 1978.
- Osswald, H.: *Cyclic guanosine-3': 5'-monophosphate induced diuresis in rats.* *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 284:207-214, 1974.
- Roman, R.J., Joseph, V.B., Patricio, S. Claude, I.: *Sodium orthovanadate diuresis in rats.* *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 218:168-174, 1981.
- Senft, G., Munske, K., Schultz, G. & Hoffman, M.: *The influence of hydrochlorothiazide and other sulfamyl diuretics on the activity of 3',-5'-AMPphosphodiesterase in rat kidney.* *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 259:344-359, 1968.
- Suki, W.N., Eknoyan, G. & Martinez-Maldonado,

—K.C. Cho, et al: Effect of Hydrocortisone and Furosemide on the
Renal Cyclic Nucleotides Content in Rat—

- M.: *Tubular sites and mechanisms of diuretic action. Ann. Rev. Pharmacol. 13:91-106, 1973.*
- Taylor, C.B.: *Effect of mercurial diuretics on adenosine triphosphatase of rabbit kidney in vitro. Biochem. Pharmacol. 12:539-550, 1963.*
- Vesely, D.L.: *On the mechanism of action of adrenocortical steroids: cortisol and aldosterone enhance guanylate cyclase activity. J. Pharmacol. Exp. Therap. 214:561-566, 1980.*
- Williamson, H.E., Marchand, G.R. & Bouriard, W.A.: *Release of prostaglandin E by furosemide and ethacrynic acid as the mechanism of the increase in renal blood flow by these agents. Kidney Int. 6:113A-11A, 1974.*
-