

## Clonidine이 개의 腎臟機能에 미치는 影響

高 錫 太·金 基 煥

朝鮮大學校 藥學大學

(Received September 3, 1983)

Suk Tai Ko and Ki Hwan Kim

College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 500, Korea

### Influence of Clonidine on Renal Function of Dogs

**Abstract**—This study is an attempt to study the influence of clonidine, which has a central sympatholytic action, on the renal function in dogs and to elucidate its mechanism of action. Clonidine ( $15\mu\text{g}/\text{kg}$ ) injected into a cephalic vein of the dog produced a marked increase in urine flow and in amounts of  $\text{Na}^+$  and  $\text{K}^+$  excreted in urine, and clearances of free water and osmolar substance, the reabsorption rates of  $\text{Na}^+$  and  $\text{K}^+$  in renal tubules were significantly decreased. Clonidine ( $50.0\mu\text{g}/\text{kg}$ ) administered intravenously elicited a transient reduction in urine flow, along with inhibition of all renal functions. Intravenous clonidine-induced diuretic effect was completely blocked by pretreatment with reserpine, and was lessened by water diuresis. Clonidine ( $3.0\mu\text{g}/\text{kg}$ ) injected into a carotid artery revealed a transient diuresis with a increase in clearance of free water. Clonidine injected into a renal artery showed a significant anti-diuretic effect and all functions of an experimental kidney were reduced. Antidiuretic action induced by clonidine given into a renal artery markedly suppressed by pretreatment with reserpine. The above results suggest that clonidine has dual mechanisms: 1) diuretic effect due to the central sympatholytic action and inhibition of release of antidiuretic hormone, and 2) antidiuretic effect induced by indirect sympathetic stimulation in the periphery.

Clonidine[2-(2,6-dichlorophenyl amino)-2-imidazole hydrochloride]은 presynaptic( $\alpha_2$ ) adrenergic agonist<sup>1,2)</sup>로서 이 receptor를 흥분시켜 中區의 交感神經 tone을 抑制하여 交感神經末端에서의 sympathetic out flow를 減少시킴으로써<sup>3)</sup> 또는 中樞的인 inhibitory neurone의 흥분으로 因하여 vasomotor tone의 減少<sup>4)</sup>로 全身血壓을 下降시킨다. 따라서 血壓降下劑로 使用되어 온 藥物이다.

이 clonidine은 血壓降下作用外에 腎臟에도 뚜렷한 效果가 있음이 알려져 있다. 即 rat에서 中樞的으로 antidiuretic hormone(ADH)의 分泌抑制를 通하여 利尿作用이 나타나는 것으로 알려져 있고<sup>5,6)</sup> 한편 이 利尿作用이 中樞的인 作用이 아닌 腎細尿管에서의 ADH의 作用抑制에 依한다는 報告<sup>7)</sup>가 있는가 하면 개(犬)에서는 nondiuretic 및 antinatriuretic로 作用한다는 報告<sup>8)</sup>도 있다. 또한 家兎에서는 clonidine을 側腦室內 投與하였을 때 利尿作用을 나타내는데 이 利尿作用은 交感神經中樞 tone의 抑制에 따라 腎細尿管에서의  $\text{Na}^+$  再吸收抑制에 依하는 것으로 알려져 있다.<sup>9)</sup>

따라서 clonidine이 腎臟에 對하여 利尿的으로 作用하는지 그렇지 않은지 利尿的으로 作用한다면 그 作用機轉은 어떠한 것인지를 確實히 하기 爲하여 개(犬)를 利用하여 本實驗을 施行하였다.

### 實 驗 方 法

動物實驗—實驗動物로는 體重 10.0~15.0kg의 雌雄雜犬을 使用하였으며 實驗前夜부터 絶食시

켰으나 물은 自由로히 取하도록 하였다. 麻醉는 食鹽水로 利尿를 誘導하는 實驗에서는 pentobarbital sodium(35mg/kg, *i.v.*)으로 施行하였으나 水利尿實驗에서는 thiopental sodium(25.0mg/kg *i.v.*)와 chloralose(primé, 15mg/kg, *i.v.*, maintenance, 0.3mg/kg/min *i.v.*)로 하였다.

麻醉된 개를 動物固定臺에 背位로 固定하고 氣道內에 endotracheal tube를 넣어 呼吸을 容易하게 하였고 注入液은 上肢靜脈을 通하여 注入하였다. 集尿는 雌犬인 境遇, 膀胱內에 Foley's catheter를 넣어서 하였고 雄犬인 경우에는 正中切開하여 兩側 輸尿管에 polyethylene管을 넣어서 施行하였다. 靜脈內 藥物을 投與할 때는 上肢靜脈을 利用하였다. 內頸動脈(intracarotid artery)內에 藥物을 投與할 때는 一側 頸部를 切開하여 總頸動脈(common carotid artery)을 露出시킨 後 上部로 올라가 外頸動脈(extracarotid artery)과 區別한 後 必要한 量의 藥物을 0.9% saline 0.3ml에 溶解시켜 27gauge 注射針으로 注射한 後 가볍게 잠깐 눌러 出血을 防止하였다.

한쪽 腎動脈內에 藥物을 投與할 때는 雌雄 區別없이 正中切開하여 兩側 輸尿管에 polyethylene管을 插入 固定하여 따르따로 集尿도록 한 後 개를 側臥位로 位置를 바꾼 다음 flank incision으로 腎動脈을 노출시켜 가느다란 polyethylene 管으로 注入 pump에 連結한 鉤型으로 구부린 23gauge 注射針으로 穿刺하여 18ml/hr의 速度로 0.9% saline을 계속 注入하여 注射針이 막히지 않도록 하였다가 對照期後에 必要한 量의 藥物을 0.9% saline 0.5ml에 녹여 穿刺한 注射針을 通하여 注射한 後 다시 對照期와 같은 速度로 0.9% saline을 계속 注入하였다.

Clearance 測定用 物質은 願하는 血中濃度에 一時에 到達하도록 初回量을 投與한 後 곧 이어 尿中에 排泄되는 量만큼 供給도록 注入液에 參加하여 血中濃度가 一定하게 維持되도록 하였고 每 clearance期의 中間에 股動脈에 插入 固定한 cannule을 通하여 採血. 遠沈後 血漿을 分離하여 尿와 함께 分析에 使用하였다. 血漿 및 尿中의 creatinine은 Phillips方法<sup>10)</sup>, p-aminohippuric acid는 Smith 등의 方法<sup>11)</sup>에 따랐고  $\text{Na}^+$  및  $\text{K}^+$ 은 flamephotometry로서, osmolarity는 "Precision"의 osmometer로 測定하였다. 血壓의 測定은 一側 股動脈壓을 水銀 manometer를 通하여 그 變化를 kymography 上에 描記하였다.

Clearance의 計算은 다음 方法에 依하여 算出하였다.

$$C = \frac{UV}{P} \quad \left( \begin{array}{l} U: \text{尿中濃度(mg/ml)}, P: \text{血漿內濃度(mg/ml)} \\ V: \text{尿量(ml/min)} \end{array} \right)$$

$$\text{Cosm} = \frac{\text{Uosm} \cdot V}{\text{Posm}} \quad \left( \begin{array}{l} \text{Cosm}: \text{Osmolar clearance}, \text{Uosm}: \text{尿의 滲透壓} \\ \text{Posm}: \text{血漿의 滲透壓} \end{array} \right)$$

$$C_{\text{H}_2\text{O}} = V - \text{Cosm} \quad (C_{\text{H}_2\text{O}}: \text{free water clearance})$$

$$\text{濾過된 } \text{Na}^+ \text{量} \quad (\text{Na}^+ \text{ filtered}) = P_{\text{Na}} \times C_{\text{Cr}}$$

$$\text{排泄된 } \text{Na}^+ \text{量} \quad (\text{Na}^+ \text{ excreted}) = U_{\text{Na}} \times V$$

$$\text{Na}^+ \text{ 再吸收率} (\text{Na}) = \frac{\text{Na}^+ \text{ filtered} - \text{Na}^+ \text{ excreted}}{\text{Na}^+ \text{ filtered}} \times 100$$

使用藥物—使用한 藥物은 clonidine HCl(Bachringer Ingelheim), creatinin anhydrous(Sigma), PAH(Sigma), reserpine injection(亞洲藥品)으로 reserpine을 除外한 他藥物은 0.9% saline 溶解시켜 使用하였다.

### 實驗 結果

靜脈內 Clonidine의 腎臟作用, Clonidine 5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 影響—0.9% saline을 靜脈內 注入하여 尿量이 一定하게 流出될 때 clonidine 5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , *i.v.*을 投與하면 尿量은 약간의 增加의 傾向을 나

타내었으나 有意性이 없었을 뿐 아니라 모든 腎臟機能도 意義있는 變化를 觀察할 수 없었다. 따라서 增量 投與하여 그 結果를 觀察하였다.

**Clonidine 15.0 $\mu$ g/kg의 影響**—增量하여 15 $\mu$ g/kg의 比率로 clonidine을 靜脈內에 投與하였을 때는 clonidine 投與前後부터 尿量이 增加하기 始作하여 20~30分間(第3期)에 最高反應을 나타내었고 漸漸 效力이 減少하였으나 尿量의 增加 現象은 實驗이 끝나는 投與後 70分까지 계속되었다.

Table I은 clonidine 15 $\mu$ g/kg, *i.v.*로 投與한 實驗 6例中 代表的인 한 例이다. 이 table에서 보는 바와 같이 尿量은 3.65 및 3.75ml/min에서 clonidine(15 $\mu$ g/kg)後에 5.45ml/min로 增加하였고 漸增하여 第3期에서는 6.35ml/min로 最高反應을 나타내었으나 그 後 減少하여 第7期에서 5.95ml/min였으나 이것도 對照期에 比하여서 뚜렷한 增加입을 確認할 수 있었다.

**Table I**—Protocol of an experiment showing the effect of clonidine on renal function in a dog.

Time (min)	Vol (ml/min)	C <sub>cr</sub> (ml/min)	C <sub>PAH</sub> (ml/min)	Cosm (ml/min)	C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	Na-ex ( $\mu$ Eq/min)	R <sub>Na</sub> (%)	K-ex ( $\mu$ Eq/min)	R <sub>K</sub> (%)
—20—10	3.65	34.7	95.6	1.96	1.69	399.3	93.1	41.3	73.6
—10— 0	3.75	33.9	93.9	2.21	1.54	386.6	93.1	42.4	72.2
Clonidine 15.0 $\mu$ g/kg, <i>i.v.</i>									
0—10	5.45	35.1	94.2	3.50	1.95	422.1	91.7	55.1	67.0
10—20	6.15	33.6	80.7	3.60	2.55	435.4	91.1	55.4	63.4
20—30	6.35	34.3	75.5	3.33	3.02	440.2	91.0	56.2	63.0
30—40	6.15	33.3	76.2	3.43	2.72	435.4	91.0	55.4	63.0
40—50	6.05	35.1	76.2	3.46	2.59	466.5	91.3	52.6	68.5
50—60	5.90	32.7	75.6	3.75	2.15	479.7	89.6	55.5	61.3
60—70	5.95	33.0	71.3	3.40	2.55	483.7	90.2	55.9	63.7

Vol; urine flow rate. C<sub>cr</sub>, C<sub>PAH</sub>, Cosm and C<sub>H<sub>2</sub>O</sub> are clearances of creatinine, PAH, osmolar substances and free water, respectively. Na-ex and K-ex are amounts of sodium and potassium excreted in urine. R<sub>Na</sub> and R<sub>K</sub> are fraction of filtered sodium and potassium reabsorbed in tubules.

이때의 腎臟機能의 變化를 觀察하면 糸毬體 濾過率(C<sub>cr</sub>)에는 何等의 變化가 없었으나 腎血流量(C<sub>PAH</sub>)은 오히려 有意性은 없으나 減少하는 傾向이 있었다. 나아가 Cosm(osmolar clearance)나 C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>(free water clearance)는 어느 境遇에서는 有意性인 增加를 나타내었다. 即 Cosm는 1.96, 2.21ml/min에 3.50에서 3.75ml/min까지 增加하였고 C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>는 1.69 및 1.54ml/min에서 2.55에서 3.02ml/min까지 增加하였다.

尿中 Na<sup>+</sup>과 K<sup>+</sup>의 排泄量(Na-ex, K-ex)도 386.6 $\mu$ Eq/min과 42.4 $\mu$ Eq/min에서 483.7 $\mu$ Eq/min와 56.2 $\mu$ Eq/min로 增加하였으며 이때의 이들의 再吸收率(R<sub>Na</sub>, R<sub>K</sub>)은 93.1%와 72.2%에서 89.6%

Table II—Changes of renal function by intravenous administration of 15 $\mu$ g/kg clonidine in dogs.

	control	0~10'	10~20'	20~30'	30~40'	40~50'	50~60'	60~70'
Vol(ml/min)	3.35 $\pm 0.38$	+1.97** $\pm 0.11$	+3.89** $\pm 0.92$	+4.69** $\pm 0.99$	+3.04** $\pm 0.15$	+2.04** $\pm 0.32$	+1.92* $\pm 0.49$	+1.94* $\pm 0.52$
C <sub>cr</sub> (ml/min)	49.6 $\pm 4.19$	+2.53 $\pm 1.17$	+1.13 $\pm 0.53$	+3.97 $\pm 1.89$	+3.12 $\pm 1.47$	+2.47 $\pm 1.20$	+3.25 $\pm 1.74$	+2.28 $\pm 1.68$
C <sub>PAH</sub> (ml/min)	130.5 $\pm 10.70$	-4.70 $\pm 5.12$	-5.30 $\pm 2.80$	-9.10 $\pm 4.14$	-4.03 $\pm 4.61$	-8.27 $\pm 3.93$	+0.20 $\pm 5.59$	+6.33 $\pm 8.49$
Cosm(ml/min)	3.62 $\pm 0.46$	+0.53 $\pm 0.73$	+1.52** $\pm 0.28$	+1.67** $\pm 0.38$	+0.76* $\pm 0.23$	+1.21* $\pm 0.31$	+1.46* $\pm 0.37$	+1.23* $\pm 0.43$
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub>	-0.27 $\pm 0.36$	+1.77 $\pm 0.94$	+2.37* $\pm 0.72$	+3.02** $\pm 0.71$	+2.53* $\pm 0.68$	+0.79** $\pm 0.19$	+0.66* $\pm 0.22$	+0.39 $\pm 0.23$
Na-ex( $\mu$ Eq/min)	503.5 $\pm 57.70$	+183.8** $\pm 17.70$	+282.6* $\pm 86.60$	+458.6** $\pm 98.92$	+116.8* $\pm 38.80$	+123.4** $\pm 23.40$	+169.9** $\pm 31.40$	+174.2** $\pm 34.86$
K-ex( $\mu$ Eq/min)	44.5 $\pm 1.09$	+15.2** $\pm 0.62$	+28.6** $\pm 3.84$	+31.7** $\pm 3.83$	+33.6** $\pm 6.29$	+33.2** $\pm 8.28$	+38.8** $\pm 7.63$	+36.1** $\pm 8.70$

Mean $\pm$ S.E. from 6 experiments. Asterisks are significance of difference from control values.

\*=P<0.05, \*\*=P<0.01. Legends are as in the previous tables.

와 61.3%로 減少하였다.

Table II는 clonidine 15 $\mu$ g/kg, *i.v.* 實驗의 6例를 綜合統計處理한 것이다. 여기에서는 各實驗의 對照值로부터 clonidine 投與後의 變動을 綜合處理하였다. 尿量은 對照值 3.35 $\pm$ 0.28(mean $\pm$ S.E.)ml/min에서 0~10分사이(第1期)에 1.97 $\pm$ 0.11ml/min의 增加를 나타내었고 점점 增加하여 20~30分사이(第3期)에서는 4.09ml/0.98ml/min의 增加를 나타내어 對照值에 比하여 約 240%의 增加率에 該當한다.

이때의 腎機能의 變化를 보면 C<sub>cr</sub>는 增加의 傾向을 보였으나 有意性은 없었고 C<sub>PAH</sub>는 오히려 減少의 傾向이 컸다. 그러나 Cosm 및 C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>와 Na-ex과 K-ex는 다같이 增加함을 알 수 있었다.

Clonidine 15.0 $\mu$ g/kg, *i.v.*의 血壓變化를 觀察하였든마 血壓이 一時的으로 上昇하였다가 곧 原狀으로 回復됨을 알 수 있었다. 이와 같은 結果는 clonidine의 利尿作用이 全身血壓의 變化에 따른 血流力學的인 것이 아니고 腎細尿管에서 Na<sup>+</sup> 再吸收抑制에 依한 것임을 시사해준다.

**Clonidine 50.0 $\mu$ g/kg의 影響**—Table III은 clonidine 50.0 $\mu$ g/kg을 靜脈內 投與한 結果를 綜合한 것이다. 여기에서 對照值에 對하여 變化率을 나타내고 있다.

Clonidine 50 $\mu$ g/kg, *i.v.*는 15 $\mu$ g/kg, *i.v.* 때와는 달리 오히려 初期(0~10分)에는 抗利尿的으로 作用하였다. 第二期, 第三期에는 尿量이 약간 增加하는 듯 하였으나 有意性인 結果는 아니었다.

이때 腎臟機能의 變化는 全般的으로 抑制되었고 다만 C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>와 K-ex만이 第2, 第3期, 即 尿量 增加期에서 약간의 增加性을 나타내었다. Table II와 Table III에서 보는 바와 같이 clonidine은 投與量에 따라 그 作用이 相異하다는 것을 觀察할 수 있었다.

**Reserpine의 影響**—Clonidine이 中樞性 交感神經抑制劑라는 點과 clonidine의 利尿作用이 15 $\mu$ g/kg, *i.v.*에 나타났다는 點을 考慮하여 clonidine 15 $\mu$ g/kg, *i.v.*의 反應을 reserpine 前處理 劑에서 觀察하여 보았다. Reserpine은 實驗 15時間前 0.5mg/kg, *s.c.*로 처리하였고 麻醉는 pentobarbital

**Table III**-Changes of renal function by intravenous administration of 50 $\mu$ g/kg clonidine in dogs.

	Control	0~10'	10~20'	20~30'	30~40'	40~50'	50~60'	60~70'
Vol(ml/min)	4.26 $\pm 0.38$	-0.91* $\pm 0.34$	+0.57 $\pm 0.44$	+0.60 $\pm 0.50$	+0.27 $\pm 0.40$	-0.02 $\pm 0.16$	-0.25 $\pm 0.09$	-0.24 $\pm 0.11$
C <sub>cr</sub> (ml/min)	44.4 $\pm 5.43$	-7.40** $\pm 1.28$	+1.07 $\pm 0.44$	-2.07 $\pm 0.93$	-1.87 $\pm 0.94$	-2.85 $\pm 1.47$	-1.93 $\pm 1.21$	-1.05 $\pm 1.09$
C <sub>PAH</sub> (ml/min)	124.8 $\pm 14.70$	-28.00** $\pm 3.91$	-5.28* $\pm 1.66$	-17.82* $\pm 5.25$	-16.20* $\pm 4.35$	-15.20* $\pm 5.55$	-13.20** $\pm 2.85$	-11.32* $\pm 3.84$
Cosm(ml/min)	3.11 $\pm 0.18$	-1.26** $\pm 0.13$	-0.30 $\pm 0.16$	-0.56* $\pm 0.16$	+0.44* $\pm 0.22$	-0.29 $\pm 0.17$	-0.23 $\pm 1.28$	-0.12 $\pm 0.17$
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	0.70 $\pm 0.27$	-0.21** $\pm 0.04$	+0.79 $\pm 0.38$	+1.09* $\pm 0.40$	+0.64 $\pm 0.32$	+0.12 $\pm 0.17$	-0.09 $\pm 0.14$	-0.29 $\pm 0.11$
Na-ex( $\mu$ Eq/min)	392.4 $\pm 43.30$	-129.9** $\pm 27.93$	-103.6** $\pm 10.11$	-78.3** $\pm 12.40$	-28.7 $\pm 64.60$	-6.12 $\pm 18.62$	-2.05 $\pm 14.03$	+20.7 $\pm 14.17$
K-ex( $\mu$ Eq/min)	66.1 $\pm 2.60$	-15.5** $\pm 1.60$	+7.0 $\pm 4.32$	+4.5 $\pm 3.84$	+8.2* $\pm 2.50$	+10.5* $\pm 2.28$	+13.2* $\pm 3.18$	+15.9 $\pm 3.13$

Mean  $\pm$  S.E. from 6 experiments, Legends are as in the previous tables.

**Table IV**-Influence of reserpine on diuretic action of clonidine (15 $\mu$ g/kg, i.v.) in dogs.

	Control	0~10'	10~20'	20~30'	30~40'	40~50'	50~60'	60~70'
Vol(ml/min)	3.76 $\pm 0.44$	-1.21** $\pm 0.15$	+0.12 $\pm 0.57$	+0.02 $\pm 0.01$	-0.51 $\pm 0.22$	-0.68 $\pm 0.33$	-0.64 $\pm 0.37$	-0.61 $\pm 0.26$
C <sub>cr</sub> (ml/min)	57.80 $\pm 1.73$	-3.40* $\pm 0.86$	-1.48 $\pm 0.83$	-2.40 $\pm 1.42$	-4.91 $\pm 1.09$	-2.09 $\pm 1.60$	-2.90 $\pm 1.52$	-2.10 $\pm 1.90$
C <sub>PAH</sub> (ml/min)	140.4 $\pm 12.12$	-15.6** $\pm 1.74$	-13.2* $\pm 3.75$	-16.2* $\pm 5.53$	-16.9** $\pm 3.87$	-13.6** $\pm 3.06$	-13.3** $\pm 3.01$	-10.0* $\pm 4.15$
Cosm(ml/min)	3.61 $\pm 0.27$	-1.30* $\pm 0.14$	-0.98** $\pm 0.09$	-1.05** $\pm 0.11$	-0.97** $\pm 0.10$	-0.85** $\pm 0.18$	-0.63** $\pm 0.08$	+0.30* $\pm 0.12$
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	0.15 $\pm 0.43$	-0.16 $\pm 0.12$	+1.10** $\pm 0.14$	+1.04** $\pm 0.24$	+0.40 $\pm 0.20$	-0.17 $\pm 0.18$	+0.10 $\pm 0.13$	-0.11 $\pm 0.18$
Na-ex( $\mu$ Eq/min)	405.4 $\pm 34.72$	-157.6** $\pm 11.79$	-143.9** $\pm 18.75$	-100.2 $\pm 56.51$	-147.7** $\pm 10.84$	-126.5** $\pm 14.32$	-79.5** $\pm 15.60$	-66.5** $\pm 12.99$
K-ex( $\mu$ Eq/min)	65.8 $\pm 1.54$	-11.2** $\pm 0.65$	+10.8* $\pm 3.05$	+18.3** $\pm 2.41$	+20.2** $\pm 4.41$	+12.0** $\pm 2.85$	+14.0* $\pm 5.40$	+15.8* $\pm 5.56$

Mean  $\pm$  S.E. from 6 experiments, Legends are as in the previous tables.

sodium 20mg/kg, *i.v.*로 施行하였으나 必要에 따라 追加하였다.

Table IV는 reserpine을 處理한 實驗 6例를 綜合하여 그 變化를 나타낸 것이다. Table IV에서 보는 바와 같이 clonidine의 利尿作用은 reserpine 處理에 依하여 完全히 抑制되었고 오히려 第一期에서는 減尿現象이 나타났다. 이때의 腎臟의 變化는 C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>와 K<sub>ex</sub>만을 除外하고 全機能이 抑制되는 傾向을 나타내었다.

水利尿의 影響—Clonidine은 中樞의인 ADH 分泌抑制<sup>12)</sup>에 依하여 利尿作用 可能性도 있으므로 이를 分明히 하기 爲하여 水利尿狀態에서 clonidine의 作用을 檢討하였다. 水利尿狀態는 ADH分

**Table V**-Influence of clonidine (15 $\mu$ g/kg, i.v.) on renal function of dogs during water diuresis.

	Control	0~10'	10~20'	20~30'	30~40'	40~50'	50~60'	60~70'
Vol(ml/min)	3.52 $\pm 0.50$	+0.19 $\pm 0.13$	+2.40** $\pm 0.46$	+2.60** $\pm 0.36$	+2.10** $\pm 0.39$	+1.10** $\pm 0.29$	-0.05 $\pm 0.10$	-0.72 $\pm 0.18$
C <sub>cr</sub> (ml/min)	45.30 $\pm 0.40$	+1.85* $\pm 0.51$	+1.60 $\pm 1.88$	+2.10 $\pm 1.20$	+1.75 $\pm 0.92$	+0.62 $\pm 0.32$	-1.50 $\pm 1.05$	-4.90 $\pm 2.05$
C <sub>PAH</sub> (ml/min)	115.5 $\pm 2.90$	-1.02 $\pm 2.86$	-5.12 $\pm 2.63$	+2.13 $\pm 2.09$	+1.42 $\pm 0.55$	+1.31 $\pm 3.42$	-0.32 $\pm 2.01$	-7.32* $\pm 2.83$
Cosm(ml/min)	1.89 $\pm 0.12$	+0.02 $\pm 0.07$	+0.36 $\pm 0.18$	+0.54* $\pm 0.20$	+0.45* $\pm 0.16$	+0.26 $\pm 2.89$	+0.04 $\pm 0.09$	-0.04 $\pm 0.15$
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	1.64 $\pm 0.38$	+0.16* $\pm 0.06$	+1.70** $\pm 0.18$	+2.02** $\pm 0.25$	+1.20* $\pm 0.11$	+0.80 $\pm 0.23$	-0.19 $\pm 0.17$	-0.68 $\pm 0.29$
Na-ex( $\mu$ Eq/min)	133.3 $\pm 16.40$	+2.6 $\pm 7.58$	+45.4 $\pm 25.01$	20.1 $\pm 25.04$	+63.3* $\pm 16.89$	+39.5* $\pm 14.68$	+13.7 $\pm 15.61$	+22.6 $\pm 17.10$
K-ex( $\mu$ Eq/min)	30.5 $\pm 2.55$	+6.07 $\pm 2.52$	+12.2 $\pm 8.75$	+10.2 $\pm 5.60$	+20.7** $\pm 6.63$	+25.2** $\pm 6.03$	+20.2** $\pm 3.92$	+13.3** $\pm 1.09$

Mean $\pm$ S.E. from 6 experiments. Legends are as in the previous tables.

泌를 抑制하여 機能的으로 尿崩症狀態가 된다. 이때의 水利尿는 3% glucose를 包含한 0.4% saline 을 注入하여 誘起시켰다. 이때의 麻醉는 ADH의 分泌에 影響을 미치지 않는 chloralose<sup>13,14</sup>를 使用하였다.

Table V은 水利尿實驗 6例를 綜合한 것이다. Clonidine 15 $\mu$ g/kg, i.v.는 이 水利尿에 何等의 影響을 받지 않고 食鹽水利尿時와 同一한 樣相의 腎臟作用, 即 持續的인 利尿와 더불어 Cosm 및 C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>의 增加 Na-ex 및 K-ex의 增加등을 나타내었다.

**Table VI**-Influence of clonidine (3.0 $\mu$ g/kg) injected into an intracarotid artery on renal function in dogs.

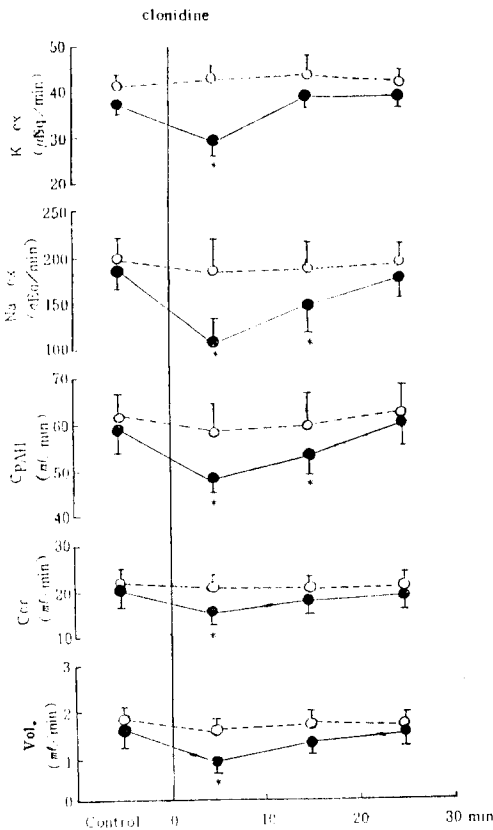
	Control	0~10'	10~20'	20~30'	30~40'	40~50'	50~60'	60~70'
Vol(ml/min)	3.97 $\pm 0.64$	+0.47** $\pm 0.11$	+0.38* $\pm 0.11$	+0.28 $\pm 0.15$	+0.21 $\pm 0.24$	-0.04 $\pm 0.18$	-0.12 $\pm 0.24$	-0.24 $\pm 0.25$
C <sub>cr</sub> (ml/min)	50.6 $\pm 3.73$	+2.37 $\pm 1.42$	-2.15 $\pm 1.09$	-3.50* $\pm 1.19$	-2.07 $\pm 0.85$	-0.31 $\pm 1.08$	-4.15 $\pm 1.73$	+2.98 $\pm 1.83$
C <sub>PAH</sub> (ml/min)	136.6 $\pm 11.70$	-1.27 $\pm 1.81$	-9.80* $\pm 2.51$	-16.6* $\pm 4.90$	-13.0* $\pm 2.41$	-18.7* $\pm 4.86$	-16.7* $\pm 6.47$	-11.1 $\pm 7.21$
Cosm(ml/min)	3.40 $\pm 0.16$	+0.33* $\pm 0.11$	-0.17 $\pm 0.10$	-0.33* $\pm 0.13$	-0.33** $\pm 0.04$	-0.25** $\pm 0.05$	-0.26** $\pm 0.03$	$\pm 0.16$ $\pm 0.04$
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	0.57 $\pm 0.49$	+0.15 $\pm 0.08$	+0.56* $\pm 0.20$	+0.59* $\pm 0.16$	+0.54* $\pm 0.17$	+0.32 $\pm 0.26$	+0.14 $\pm 0.24$	+0.03 $\pm 0.25$
Na-ex( $\mu$ Eq/min)	462.3 $\pm 31.36$	+15.0 $\pm 25.52$	-55.1 $\pm 23.54$	-86.5* $\pm 23.08$	-82.0* $\pm 19.04$	-33.5 $\pm 43.08$	-40.3 $\pm 36.33$	-55.1* $\pm 16.02$
K-ex( $\mu$ Eq/min)	51.2 $\pm 7.62$	+3.20 $\pm 1.97$	-0.80 $\pm 2.03$	-4.40 $\pm 4.15$	-3.03 $\pm 4.39$	+0.07 $\pm 3.50$	+2.12 $\pm 3.77$	+2.82 $\pm 4.02$

Mean $\pm$ S.E. from 6 experiments. Legends are as in the previous tables.

그러나 그 差異는 potency가 적은 것이었다. 具體的으로 言及한다면 clonidine 15 $\mu$ g/kg, *i.v.*의 最高反應을 나타내는 20~30分(第3期)에서 食鹽水 利尿 時에는 240%의 增加를 보였으나 水利尿 時에는 對照期의 尿量이 食鹽水 利尿 時와 類似함에도 不拘하고 clonidine에 依한 尿量의 增加率은 約 175%에 不超過하였다. 또한  $C_{H_2O}$ 와 Na-ex의 增加率도 食鹽水 利尿 時와 比較하여 그 增加率이 頓化 되었음을 觀察할 수 있었다.

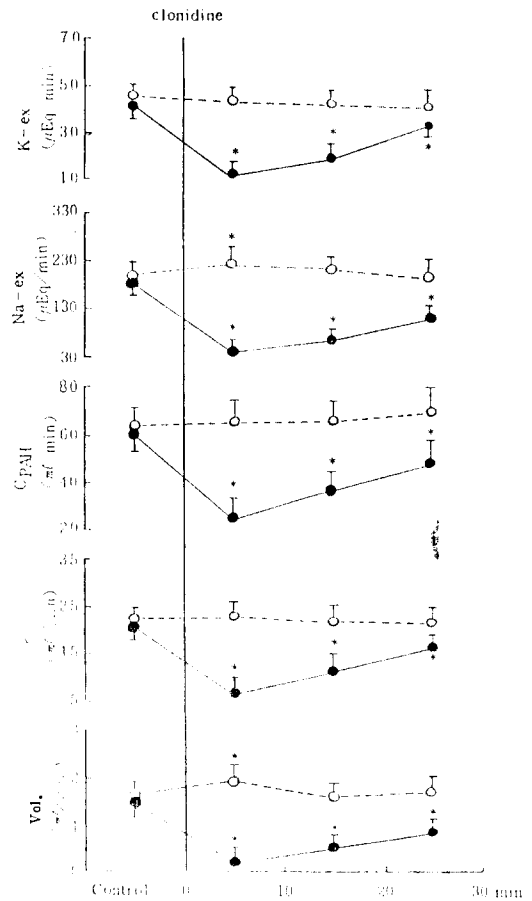
**內頸動脈內 Clonidine의 腎臟作用**—Clonidine과 ADH와의 關聯說을 再確認하기 爲하여 clonidine을 3.0 $\mu$ g/kg比 率로 內頸脈內에 投與한 後 腎臟機能의 變化를 觀察하였다.

Table VI는 內頸動脈內에 投與한 clonidine의 實驗 6例를 綜合한 것이다. 內頸脈內의 clonidine은 利尿의으로 作用하였으나 그 持續性은 靜脈投與 時에 比하여 훨씬 짧았으며 이때의 腎內의 變



**Fig. 1**—Influence of clonidine (0.5 $\mu$ g/kg) injected into a renal artery on renal function of dogs.

Solid lines represent the experimental kidney, broken lines the contralateral. Mean  $\pm$ S.E. from 5 experiments. Legends are as the previous tables.



**Fig. 2**—Influence of clonidine(1.5 $\mu$ g/kg) injected into a renal artery on renal function of dogs.

Mean  $\pm$ S.E. from 6 experiments. Legends are as the previous figure I.

化는  $C_{H_2O}$ 만의 增加現象이 나타났을 뿐 그 외의 다른 機能은 何等の 變化를 觀察할 수 없었을 뿐 아니라 尿中  $Na^+$  排泄量은 오히려 減少의 傾向을 나타내었다.

一側 腎動脈內 Clonidine 投與時의 腎臟作用—Clonidine( $15\mu\text{g}/\text{kg}$ )을 靜脈內 投與하였을 때 利尿의 作用하였으며 그 作用機轉은 交感神經의 抑制가 크게 作用하였고 ADH의 分泌抑制도 一部 介在하는 것으로 思料되었다. 그러면 이런 作用들이 腎臟內에서 일어나는 것인지의 與否를 確認하고 나아가서 靜脈內의 clonidine作用과 腎動脈內의 clonidine 作用 사이에 어떤 差異가 있을 것인지를 檢討하기 爲하여 一側 腎動脈內에 直接 clonidine을 投與하여 보았다.

Fig. 1는 clonidine을  $0.5\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 比率로 一側 腎動脈에 投與한 5例를 綜合한 것이다.

Fig. 1에서 보면 clonidine에 依하여 注入腎에 限한 尿量 減少現象이 나타났으며 그 持續性은 投與直後期(第一期)에 限하였다. 이때의 腎臟機能의 變化는  $C_{PAH}$ 을 비롯하여  $C_{Cl}$ 가 有意性인 減少를 나타내었고  $Na\text{-ex}$  및  $K\text{-ex}$ 로 다 같이 減少하였다.

Fig. 2는 clonidine  $1.5\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 一側 腎動脈에 投與한 實驗 6例를 綜合 處理한 것이다.

Fig. 2에서 나타난 結果를 보면 clonidine  $0.5\mu\text{g}/\text{kg}$ 時와 같이 注入腎에 限한 抗利尿作用이 나타났으나 그 作用이 持續的이었다. 그 作用機轉은 clonidine  $0.5\mu\text{g}/\text{kg}$ 와 同—하였다. 그러나 對照腎에서는 오히려 靜脈內clonidine( $15\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 作用처럼 利尿作用을 나타내었다. 이 利尿作用 機轉도 靜脈 投與時와 같은 樣相을 나타내었다. 이와 같은 現象, 卽 注入腎에서의 clonidine  $0.5\mu\text{g}/\text{kg}$ 에 比하여 持續的인 抗利尿作用이나 對照腎에서의 利尿作用은 다 같이 clonidine의 投與量에 깊은 關聯性이 있음을 알 수 있다.

**Reserpine의 影響**—腎動脈內에 投與한 clonidine의 抗利尿作用이 腎臟內의 直接的인 作用인지 腎臟內의 어떤 內因性 物質과의 關聯性이 있는가를 檢討하기 爲하여 reserpine을 實驗 15時間前에 投與하고 腎動脈內에 clonidine 注射하여 그 結果를 觀察하였다.

이때 clonidine  $0.5\mu\text{g}/\text{kg}$ 에서는 勿論 clonidine  $1.5\mu\text{g}/\text{kg}$ 에서도 尿量を 比容하여 腎臟機能에 전혀 何等の 影響을 미치지 못하였다. clonidine  $1.5\mu\text{g}/\text{kg}$ 은 reserpine을 處理하지 않은 正常 개에서는 腎動脈內에 投與할 때 뚜렷한 抗利尿作用이 나타내는 量이다.

## 考 察

中樞的인 交感神經抑制에 依하여 血壓降下劑로 사용되어지고 있는 clonidine<sup>4)</sup>의 腎臟機能에 對한 影響을 觀察하였다.

Clonidine  $15\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 靜脈內에 투여하였을때는 持續的인 利尿作用을 나타내었으나 增量하여  $50\mu\text{g}/\text{kg}$  *i.v.*에서는 오히려 一過性인 抗利尿作用을 나타내었다.

Clonidine  $15\mu\text{g}/\text{kg}$  *i.v.*에 依한 利尿作用時 腎臟기능을 觀察하면  $C_{PAH}$ 나  $C_{Cl}$ 는 變化가 없었으나  $C_{\text{Cosm}}$ 과  $C_{H_2O}$ , 尿中  $Na^+$ 과  $K^+$ 의 배설량이 增加 하였으며 이때의  $R_{Na}$ 와  $R_K$ 는 다같이 감소하였다. 이 靜脈內 clonidine의 利尿作用은 reserpine前처리에 依해서 完全히 抑制되었다. 靜脈內의 clonidine은 水利尿狀態에서도 利尿作用을 나타내었으나 食鹽水 利尿時의 그것에 比하여 그 것에 比하여 그 強度는 減少되었다. 內頸動脈內의 clonidine은 一過性인 利尿作用을 나타내었으며 이때의 腎內의 變化는  $C_{H_2O}$ 만이 增加하였다.

一側 腎動脈內에 투여한 clonidine은 投與腎(實驗腎)에 限하여 有意性인 抗利尿作用을 나타내었으나 對照腎에서는 利尿作用을 나타내었다. 實驗腎의 기능은 全般的으로 抑制的인 反應을 나타내었다.



一側腎動脈內 clonidine의 抗利尿作用도 reserpine의 前處理에 依하여 抑制되었다. 以上の 結果로 보아 clonidine은 中樞的인 交感神經遮斷과 ADH 유리抑制에 依한 利尿作用과 末梢에서 間接的인 交感神經興奮에 依한 抗利尿作用을 兼有하고 있는 것으로 思料된다.

Clonidine의 利尿作用이 中樞的이라는 根據로는 ① 靜脈투여시 反應이 徐徐히 나타난다는 事實과 ② reserpine에 依하여 完全히 抑制된다는 點 ③ 靜脈內 투여시 전혀 反應이 없는 極히 적은량을 內頸動脈內에 투여시 反應이 나타난다는 事實 ④ 이 藥物의 交感神經 차단작용이 中樞的이란 點등을 들 수 있다. ⑤ 또한 腎臟內 直接 투여하였을 때는 正反對의 현상이 나타났다는 點이다.

腎臟內 自律神經 支配를 檢討하여보면 腎臟內 分布된 神經이 cholinesterase containing fiber도 存在하나 그 數는 그다지 많지 않고<sup>15)</sup> 大部分이 交感神經이다.<sup>16)</sup> 이 交感神經을 낮은 진동수(low frequency)의 전기로 자극시키면 세뇨관에서의  $\text{Na}^+$  再吸收가 促進되며<sup>17,18)</sup>, 개의 腎臟內norepinephrine을 注入하는 경우 腎血流的 減少와 FF(filtration fraction)의 증가를 나타내고 細尿管에 依한 直接的인 作用에 依하여 遠位細尿管 아닌 近位細尿管에서  $\text{Na}^+$ 의 再吸收를 촉진시키도 알려져 있다.<sup>19)</sup> 이런點 등과 關聯시켜 생각할때 clonidine의 利尿作用은 이 遮斷에 依한 것으로 思料되어진다. 다시 말하면 이 clonidine 作用은 denervation<sup>19-22)</sup>에 依한 作用과 類似하다고 볼 수 있다.

이 clonidine의 신세뇨관에서의 作用點은 Cosm과  $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 가 同時에 增加하였다는 點에 볼때 近位部라고 말할 수 있다. 遠位部에서 作用은 Na-ex의 增加 및 K-ex의 減少와 더불어 Cosm의 增加와  $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 減少가 나타나고, Henele's loop에서  $\text{Na}^+$  再吸收抑制는 Na-ex 및 K-ex의 증가와 더불어 Cosm의 증가,  $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 감소를 나타내고 Cosm 및  $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 가 다같이 增加하고 Na-ex와 K-ex가 同時에 增加하는것 곳은 近位部밖엔 생각할 수 없다.<sup>23)</sup>

그러나 clonidine의 利尿作用이 交感神經遮斷에만 依한 것이라고 斷定할 수 없는 것은 內頸動脈內的 clonidine의 利尿作用과 水利尿時 靜脈內 利尿作用의 類似 현상을 들 수 있다.

內頸動脈內에 藥물을 투여하면 우선적으로 藥물이 neurohypophysis에 이르고 여기에서 이 藥물은 ADH의 유리를 증가시키거나 抑制하게 된다. 分泌抑制는  $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 增大가 나타나고  $\text{Na}^+$  배설량은 감소가 나타나거나 變化가 없을 것으로 믿어지는데 本實驗에서 內頸動脈內 투여하였을때 나타난 反應이 ADH 分泌抑制時 나타나는 것과 아주 類似하였다(table 6).

그러나 clonidine의 利尿作用이 ADH에만 依存하는 것이라면 水利尿時, 즉 ADH가 거의 分泌되지 않은 尿崩症狀態에서는 clonidine의 利尿作用이 거의 나타나지 않을 것이다. 그럼에도 이 狀態에서도 弱하지만 利尿作用이 나타났다. 따라서 ADH의 관련외에 다른 機轉이 介在되어 있는 것으로 생각되어지는데 이것이 바로 交感神經 차단이라고 생각된다. ADH 分泌增加作用이 分명한 bradykinin의 경우에도 尿崩症상태에서는 그 作用이 나타나지 않았음이 報告된바 있다.<sup>28)</sup> 또한 ADH는  $\text{C}_{\text{cr}}$ 나  $\text{C}_{\text{PAH}}$ 에는 何等の 영향을 미치지 못한다는 것도 사실이다. 腎動脈內 clonidine의 抗利尿作用은 靜脈內的 作用(clonidine  $15\mu\text{g}/\text{kg}$ )과는 別個의 것으로 思料되었다. 다시 말하면 靜脈內 clonidine( $15\mu\text{g}/\text{kg}$  i.v.) 作用인 中樞的 交感神經抑制作用과는 正反對 현상이라고 믿어진다. Sympathetic neurone blocking agent인 guanethidine에서 볼수있는 tyramine 類似作用<sup>24)</sup>이 있는듯하다. 그 理由는 腎動脈內 투여시 注入腎에 限하여 尿量減少와 더불어  $\text{C}_{\text{cr}}$ ,  $\text{C}_{\text{PAH}}$  및 Na-ex와 K-ex가 減少하였다. 이와같은 作用은 norepinephrine을 腎動脈內 투여하였을때<sup>19)</sup>와 비슷한 結果이다. 이와같은 作用이 腎血管을 直接으로 수축함으로 일어날수도 있다. 그러나 直接的인 作用

이러면 交感神經의 中樞뿐만 아니라 末梢의 catecholamine을 고갈시키는 reserpine<sup>25,26)</sup>의 진척리에 의하여 영향을 받지 않게 될 것임에도不拘하하고 本實驗에서는 그렇지 않을었다. Tyramine 유사작용이 일어날 가능성이 있다고 보는 또 하나는 腎動脈內 투여에는 觀察하지 않았지만 clonidine을 靜脈內 투여하였을 때 血壓이上昇한다는 事實이다. 또한 腎臟내의 交感神經 분포가 血管을 중심으로 이루어져 있다는 것<sup>27)</sup>은 이런 작용이 일어날 가능성은 있다고 思料된다.

一側腎動脈內 1.5 $\mu$ g/kg의 clonidine을 투여하였을 때 對照腎에서의 利尿作用은 注入腎에서의 余分の clonidine이 靜脈을 통하여 일어난 현상으로 思料되었다.

Clonidine의 利尿作用과 抗利尿作用은 그 투여량에 따라 크게 영향을 받는 것 같다. 即 靜脈內 투여시 15 $\mu$ g/kg에서는 利尿作用만을 나타내나 50 $\mu$ g/kg에선 抗利尿作用이 나타나는 것은 腎臟內에서 clonidine의 有效濃도가 中樞의 인 것보다 많은 것 즉 potency가 적은 것으로 생각되며 腎臟 기능變化의 發現은 中樞의 通路를 통한 것 보다는 腎臟內에서 作用이 우선적으로 나타나는 것으로 思料된다.

本實驗의 結果가 다른 報告者와는 相異한 點도 있다. 이런 現象은 試劑 動物의 種에 따라, 두 劑 麻醉의 有無에 따라 劑量 clonidine의 使用量 등 實驗條件에 따라 오는 結果라고 推測된다.

그 例로서 緒論에서 言及한 것 외에도 Billaze 등은<sup>28)</sup> 쥐에서 無麻醉 狀態에서 投與한 clonidine은 natriuretic하지만 pentobarbital 麻醉에 의하여서는 그 作用이 消失된다고 하였고 Roman 등은<sup>29)</sup> 쥐에선 靜脈內 注入(infusion) 할 때만 natriuresis와 아울러 ADH 감소로 利尿作用을 나타낸다고 하였다.

## 結 果

中樞의 交感神經을 抑制하는 것으로 알려진 clonidine이 개의 腎臟機能에 미치는 影響을 檢討하였다.

1. Clonidine 15.0 $\mu$ g/kg을 개의 靜脈內에 投與하였을 때 尿量의 顯著한 增加와 더불어 尿中 Na<sup>+</sup> 및 K<sup>+</sup>의 排泄量 및 Cosm와 C<sub>H2O</sub>가 增加하였다. 그러나 腎血流 및 系毬體 濾過率은 變動이 없었고 腎細尿管에서의 Na<sup>+</sup> 및 K<sup>+</sup>의 再吸收率이 減少되었다.

2. Clonidine 50.0 $\mu$ g/kg을 靜脈內에 投與하였을 때 一過性이긴 하나 尿量의 減少와 더불어 腎血流을 비롯한 全機能이 抑制되었다.

3. 靜脈內 clonidine(15.0 $\mu$ g/kg)의 利尿作用은 reserpine 前處置에 의하여 完全히 抑制되었고 水利尿에 의하여 減少되었다.

4. 內頸動脈內 clonidine 3.0 $\mu$ g/kg로 一過性인 利尿作用과 더불어 C<sub>H2O</sub>의 增加를 나타내었다.

5. 一側 腎動脈內의 clonidine은 實驗腎에 限하여 有意性 抗利尿作用을 나타내었고 實驗腎의 機能은 全般的으로 抑制되었다.

6. 一側 腎動脈內의 clonidine의 抗利尿作用은 reserpine 前處置에 의하여 完全히 遮斷되었다.

以上の 結果로 보아 clonidine은 中樞的인 交感神經遮斷과 ADH 유리抑制에 의한 利尿作用과 末梢에서의 間接的인 交感神經興奮에 의한 抗利尿作用을 兼有한 것으로 思料되었다.

## 文 獻

1. W. Hoefke and W. Kobinger, Pharmakologische Untersuchungen des 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-imidazol in hydrochlorid, either neuen antihypertensiven Substan 2. *Arzneim. Forsch.* 16, 1038 (1966).

2. W. Kobinger and A. Walland, Investigations into the mechanism of the hypotensive effect of 2-(2,6-dichlorophenyl amino)-2-imidazoline HCl. *Europ. J. Pharmacol.* **2**, 155 (1967).
3. H. Schmitt, Centrally mediated decrease in sympathetic tone induced by 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline (St 155, Catapres). In *Catapress in hypertension*, edit. by M.E. Conolly, London, Butterworths, p. 23, (1970).
4. G. Onesti, A.B. Schwartz, K.E. Kim, V. Paz-Martinez and C. Swartz, Antihypertensive effect of clonidine. *Circ. Res.* **28/26**, Suppl. II, -53-III-69, (1971).
5. M.H. Humphreys and I.A. Reid, Suppression of antidiuretic hormone secretion by clonidine in the anesthetized dog. *Kidney Int.* **7**, 405 (1975).
6. J.G. Bar and M.L. Kauker, Renal tubular site and mechanism of clonidine-induced diuresis in clearance and micropuncture studies. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **209**, 389 (1979).
7. U.S. Olsen, Clonidine-induced increase of renal prostaglandin activity and water diuresis in conscious dogs. *Eur. J. Pharmacol.* **36**, 95 (1976).
8. G.R. Marchand, L.R. Wills and H.E. Williamson, Relationship of sodium retention produced by catapres to changes in renal hemodynamics. *Proc. Soc. Exp. Biol.* **138**, 946 (1971).
9. 李永焄, 側腦室內 clonidine의 家兎腎臟 機能에 미치는 影響. 1980年, 「全南大學校 大學院 醫學博士學位 請求論文」.
10. R.A. Phillipz, *Quantitative clinical chemistry* by Peters and Van Slyke, Baltimore, Vol. 2, Methods, (1943).
11. H.W. Smith, N. Finkstein, L. Aliminosa, B. Crawford, and B. Graber, The renal clearance of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acid in dog and man. *J. Clin. Invest.* **24**, 388 (1945).
12. N.A. Thorn, Mammalian antidiuretic hormone. *Physiol. Rev.* **38**, 169 (1958).
13. H.A. Aprahamain, J.U. Van der Veen, J.P. Bunker A.J. Murphy, and J.D. Crawford, The influence of general anesthetics on water and solute excretion in man. *Ann. Surg.* **150**, 122 (1959).
14. R.C. Debedo and H.I. Block, The effect of narcotics on diuresis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **72**, 4 (1941).
15. O.C. Mckenna and E.T. Angelakos, Acetylcholinesterase containing nerve fibers in the canine kidney. *Cir. Res.* **23**, 648 (1968).
16. R.F. Pitts, *Physiology of the Kidney and Body Fluids*, Chicago, Yearbook, Medical publ. p.150. (1968).
17. G.L. Slick, A.J. Agailera, E.J. Zambrack, G.F. DiBona and G.F. Kaloyanides, Renal neuroadrenergic transmission. *Am. J. Physiol.* **229**, 60 (1975).
18. E. Bello-Reuss, D.L. Trevino and C.W. Gottschalk, Effect of sympathetic renal nerve stimulation on proximal water and sodium reabsorption. *J. Clin. Invest.* **57**, 1104 (1976).
19. J.R. Gill, Jr., and A.G.T. Caster, Effect of renal alpha adrenergic stimulation on proximal tubular sodium reabsorption. *Am. J. Physiol.* **223**, 1201 (1972).
20. E. Bello-Reuss, R.E. Colindress, E. Pastoriza-Munoz, R.A. Mueller, and C.W. Gottschalk, Effects of acute unilateral renal denervation in the rat. *J. Clin. Invest.* **56**, 208 (1975).
21. T. Takabatake, S. Arai, D. Uno, M. Shimao and N. Hattori, Effect of acute unilateral renal denervation on tubular sodium reabsorption in the dog. *Am. J. Physiol.* **232**, F-16 (1977).
22. E. Bello-Reuss, E. Pastoriza-Manoz and R.E. Colindres, Acute unilateral renal denervation in rats with extracellular volume expansion. *Am. J. Physiol.* **232**, F-26 (1977).
23. W. Suki, F.C. Rector, Jr., and D.W. Selin, The site of action of furosemide and other sulfonamide diuretics in the dog. *J. Clin. Invest.* **44**, 1458 (1965).
24. A.G. Gilman; L.S. Goodman, and A. Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 6th edited, New York, Macmillan publishing Co., p. 82. (1980).
25. M. Holzbauer and M. Vogt, Depression by reserpine of the norepinephrine concentration in hypothalamus of cat. *J. Neurochem.* **1**, 8 (1956).
26. U. Trendelenberg, Mechanism of supersensitivity and subsensitivity to sympathomimetic amines. *Pharmacol. Rev.* **18**, 629 (1966).
27. O.C. Mckenna and E.T. Angelakos, Adrenergic innervation of the canine kidney. *Cir. Res.* **22**, 345

- (1968).
28. J. Biollaz, F. Roch-Ramel, E.J. Kirchertz, J. Atkinson and L. Peters-Haefeli, The renal effects of clonidine in unanesthetized rats. *Eur. J. Pharmacol.* **58**, 407 (1979).
29. R.J. Roman, A.W. Coley, Jr., and C. Lechene, Water diuretic and natriuretic effect of clonidine in rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **211**, 385 (1979).