

개의 신장기능에 미치는 Guanabenz의 영향

이 상 현 · 고 석 태

조선대학교 약학대학

(Received June 10, 1988)

Effects of Guanabenz on Renal Function in Dog

Sang-Hyun Lee and Suk-Tai Ko

College of Pharmacy, Chosun University, Kwang-Ju 501-759 Korea

Abstract—In this study attempts were made to observe the effects of guanabenz on renal function in dog, which manifests the antihypertensive action by inhibition of sympathetic tone through stimulating the presynaptic adrenoceptor (α_2 -adrenoceptor). Guanabenz, when injected at a dose of 30.0 μ g/kg, or infused at a dose of 3.0 μ g/kg/min intravenously, produced diuretic action with increased amounts of Na⁺ and K⁺ in urine, and with decreased reabsorption rates of Na⁺ and K⁺ in renal tubules. It was also observed that the rates of osmolar and free water clearances were increased, but the glomerular filtration rate and renal plasma flow were not changed. Guanabenz injected at a dose of 3.0 μ g/kg into a carotid artery or infused intravenously at a dose of 3.0 μ g/kg/min in a state of water diuresis elicited the diuretic action of the similar aspect as a case of guanabenz given intravenously. The diuretic action produced by guanabenz was completely blocked by pretreatment of i.v. prazosin, α_1 -adrenoblocking agent, or of i.v. yohimbine, α_2 -adrenergic blocking agent. Prazosin, when given into a renal artery, inhibited the diuretic action by i.v. guanabenz in only injected kidney, whereas in case of yohimbine the action was inhibited in both kidney. Guanabenz infused at a dose of 1.0 μ g/kg/min into a renal artery exhibited no significant changes of renal function in both kidney. In denervation experiments, guanabenz given intravenously produced typical diuretic action in innervated kidney, whereas in denervated kidney, it did not affect the action at initial period but exhibited the action with increase of only free water clearance at later period. These results suggest that guanabenz produced diuretic action in dog by inhibition of electrolyte reabsorption rates in renal tubules, mainly proximal tubule and of ADH release, which is mediated by stimulating of central sympathetic α_2 -receptor.

Guanabenz [1-(2,6-Dichlorobenzylidene amino) guanidine]는 clonidine-[2-(2,6-Dichlorophenylamino)-2-imidazole]과 같이 중추와 말초의 α_2 -adrenergic receptor에 흥분적으로 작용하여 중추적 교감신경의 out-flow를 억제하여 항고혈압제¹⁻⁶⁾로 사용하는 외에 정맥내 투여시 일시적인 혈압상승 작용을 보여 α_1 -adrenergic receptor의 작용가능성도 시사하고 있다.^{4,6)}

Guanabenz는 clonidine에 비하여 보다 특수적이고 강력한 α_2 -효능약임이 보고되어 있다. 즉 postsynaptic α_1 -receptor에 대한 작용은 극히 미약하고 α_2 -receptor에 주로 작용한다는 것이다.⁷⁾

Clonidine은 항고혈압작용 외에 신장에 대한 많은 보고 즉 중추적인 ADH유리억제와 Henle's loop 및 근위세뇨관에서의 Na⁺과 수분의 재흡수 억제에 의한 이뇨 및 염류 배설촉진작용⁸⁾과 말초 즉 신장내의 α_1 -receptor의 흥분에 의한 항이뇨작용이 보고⁹⁾되어 있을뿐 아니라 ADH분비억제를 일으키지 않으면서 신장내 prostaglandine 합성증가가 이뇨작용의 원인으로 작용한다는 보고^{10,11)}가 있으나 guanabenz는 가토에서 혈압강화 작용과 심박감소반응을 나타내며 척추가토에서 혈압상승을 보고한 바 있으며 나아가 guanabenz는 norepinephrine과 tyramine의 승압반응

을 강화¹²⁾ 시킨다는 것과 신장에 대한 이노작용이 일부 보고¹³⁾ 된바 있으나 구체적인 작용기전이 알려져 있지 않으므로 개를 이용한 guanabenz의 신장에 대한 영향을 검토하여 guanabenz의 약리적인 본질을 파악하고자 본 실험을 시행하였다.

실 험 방 법

실험약물—guanabenz (Sigma) prazosin HCl (Pfizer) yohimbine HCl (Sigma) creatinine anhydrate (Sigma) 등으로 p-aminohippuric acid (Sigma) 등으로 prazosin HCl은 5% glycerine을 포함한 5% dextrose 용액에 1mg/ml로 용해시켜 stock용액으로 만든 후 사용시 0.9%식염수에 희석시켜 사용하였으며 guanabenz는 극소량의 무수초산으로 용해시킨후 0.9% saline으로 희석시켜 사용하였으며 이때 guanabenz 용액의 pH는 4정도였다. 기타약물은 0.9%식염수에 희석시켜 사용하였다.

동물실험—실험동물은 체중 10.0~14.0kg의 자웅잡견을 사용하였으며 실험전일부터 단식시켰으나 물은 자유로히 취하도록 하였다. 마취는 phenobarbital sodium을 35.0mg/kg, i.v.로 투여하였고 필요에 따라 실험중 추가투여하였다. 수이노실험을 실행할 때는 ADH분비에 영향을 미치지 않는 thiopental sodium (25.0mg/kg, i.v.)과 chloralose (prime 15.0mg/kg+maintenance, 0.03mg/kg/min. i.v.)를 사용하였다.

마취된 개는 동물고정대에 배위로 고정하여 호흡을 용이하게 하기 위하여 기도내에 endotracheal tube을 넣어서 고정하고 주입액의 주입과 정맥내의 약물투여는 상지정맥을 이용하였으며 주입액의 주입은 peristaltic pump을 사용하였다. 집뇨는 고정한 개를 정중절개하여 양측수뇨관에 삽입 고정한 polyethylene관을 통하여 하였다. 한 쪽 신동맥내의 약물투여는 양측수뇨관에 삽입 고정한 PE관을 따로 집뇨토록 하고 개를 측와위로 제고정하고 좌측절개하여 좌측 신동맥을 노출시킨후 구상으로 구부린 23 gauge주사침을 PE관으로 Harvard 주입 pump와 연결한 다

음 신동맥내에 천자 삽입하여 18ml/hr의 속도로 0.9%생리식염수를 계속 주입하여 주사침이 막히지 않도록 하였다. 약물투여는 약액과 교환하여 주입하거나 소형주사기로 PE관을 통해 주사하였다.

한쪽의 내경동맥내에 약물투여는 경부를 절개하여 총경동맥(common carotid artery)를 노출시킨후 상부로 올라가 외경동맥(extra carotid artery)과 구분한 후 필요한 양의 약을 0.3ml이 내의 0.9%식염수에 용해시켜 27 guage주사침으로 주사한 후 가볍게 손가락으로 눌러 출혈을 방지하였다.

한쪽 신장의 신경제거는 Elsa등의 방법¹⁴⁾에 따라 한쪽 신동맥내 약물 투여시처럼 좌측신동맥을 노출한 후 신 pedicle주위의 조직을 분리한 다음 육안으로 볼 수 있는 모든 신경을 절단하고 얇은 막(aventitia)를 완전히 벗긴후 무수알콜로 만든 10% phenol이용액을 흠뻑 적신 탈지면으로 신동맥의 주위를 약 10분동안 피복하여 신신경의 기능을 제거하였다. 10% phenol로 피복이 끝난후에는 0.9%식염수로 여러번 세척하였다.

Clearance물질(creatinine, PAH)은 일정한 혈중농도에 일시에 도달하도록 초회량을 투여한 후 곧이어 뇨중에 배설되는 만큼 주입액에 첨가하여 계속 주입하였으며 매 clearance 중간에 고동맥에 heparin-saline으로 채워서 삽입 고정하여둔 PE관을 통하여 채혈하여 곧 원침한 다음 혈장을 분리하여 냉장고에 보관하였다가 노와함께 석에 사용하였다.

Clearance물질의 분석방법—creatinine은 Phillips의 방법¹⁵⁾, PAH는 Smith등의 방법¹⁶⁾에 준하였고 Na와 K은 flame photometer로 osmolarity는 osmometer로 측정하였다.

계통적 유의성의 검토는 대조치로부터의 변동을 student's paired "t" test로 하였다.¹⁷⁾

실 험 결 과

정맥내 guanabenz의 신장작용—guanabenz을 개에게 30.0 μ g/kg, i.v.로 투여하였을 때 뇨량

Table I—Effect of guanabenz, 30.0 μ g/kg, i.v. on renal function of dog

	Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'
Vol (ml/min)	3.52 \pm 0.53	4.41 \pm 0.39*	4.54 \pm 0.45*	3.96 \pm 0.38
GFR (ml/min)	53.2 \pm 4.52	54.5 \pm 4.11	53.6 \pm 4.20	54.2 \pm 4.72
RPF (ml/min)	137.0 \pm 15.97	139.7 \pm 15.48	136.9 \pm 15.89	142.6 \pm 17.64
C _{osm} (ml/min)	4.55 \pm 1.00	5.12 \pm 0.77	4.50 \pm 0.64	4.30 \pm 0.71
C _{H₂O} (ml/min)	-1.03 \pm 0.40	-0.70 \pm 0.17*	0.04 \pm 0.12**	-0.34 \pm 0.16*
E _{Na} (μ Eq/min)	410.2 \pm 50.40	485.6 \pm 50.69*	410.3 \pm 24.80	386.0 \pm 32.28
R _{Na} (%)	93.2 \pm 1.45	92.3 \pm 1.29*	93.2 \pm 1.17	93.6 \pm 1.28
E _K (μ Eq/min)	34.2 \pm 3.58	44.2 \pm 5.19*	41.9 \pm 3.37*	42.6 \pm 2.68*
R _K (%)	83.7 \pm 1.53	81.3 \pm 1.16*	81.0 \pm 1.19*	80.8 \pm 1.44

Mean \pm S.E. from 7 experiments. Vol: rate of urine flow. GFR and RPF mean the glomerular filtration rate and renal plasma flow, resp. C_{osm} and C_{H₂O} indicate the clearances of osmolar substances and free water, resp. E_{Na} and E_K are amounts of sodium and potassium excreted in urine. R_{Na} and R_K are fraction of filtered sodium and potassium reabsorbed in tubules. Asterisks are significance of difference from each control values.

*=p<0.05, **=p<0.02, ***=p<0.01

이 증가하였으며 이때 신장기능의 변화는 C_{H₂O} (free water clearance)와 뇨중 Na⁺(E_{Na})과 K⁺(E_K)가 증대되었으나 그 지속시간은 극히 짧았다.

Table I은 guanabenz 30.0 μ g/kg, i.v.로 투여한 개의 실험 7예를 종합 통계처리한 것이다. 뇨량을 보면 3.52 \pm 0.53ml/min (Mean \pm S.E.)에서 guanabenz 30.0 μ g/kg, i.v.후 첫 10분간의 뇨량은 4.41 \pm 0.39ml/min로 증대되었고 통계적 유의성을 나타냈으며 다음 10분간(제 2기)에도 4.54 \pm 0.45ml/min로 유의성인 변화를 나타내었으나 제 3기에는 3.96 \pm 0.38ml/min로 증가 경향은 나타내었으나 통계적 유의성은 나타나지 않았다. 이 때의 신장기능의 변화를 관찰하면 사구체여과율(GFR)와 신혈류량(RPF)에는 하등의 변화가 없었으나 free water clearance(C_{H₂O})가 대조치 -1.03 \pm 0.20ml/min에 대하여 제 1기, 제 2기, 제 3기에 각각 -0.70 \pm 0.17, 0.04 \pm 0.02 및 -0.70 \pm 0.17, 0.04 \pm 0.02 및 -0.34 \pm 0.16ml/min로 어느 경우나 모두 통계적인 유의성인 증가현상을 나타내었다.

또한 뇨중 Na배설량(E_{Na})은 대조기 410.2 \pm

50.40 μ Eq/min에서 첫기의 485.6 \pm 50.69 μ Eq/min는 유의성인 증가를 나타내었으나 둘째기와 세째기에서는 증가현상이 나타나지 않았다. 뇨중 K의 배설량(E_K)도 34.2 \pm 3.58 μ Eq/min의 대조치에 비하여 44.2 \pm 5.19, 41.9 \pm 3.37 및 42.6 \pm 2.68 μ Eq/min로 유의성인 증대로 나타냈으며 신세뇨관내에서 Na⁺과 K⁺의 재흡수율(R_{Na}과 R_K)은 E_{Na}와 E_K와 반비례한 감소를 나타내었다.

Table II는 guanabenz를 개의 정맥내에 3.0 μ g/kg/min로 주입한 7예의 실험결과를 통계처리한 것이다. Table II에서 보는 바와 같이 guanabenz을 onset로 투여한 Table I에서와 같은 양상을 나타내었으나 차이점은 그 변화비율이 뚜렷하고 지속적인 것이다. 뇨량을 보면 2.45 \pm 0.33ml/min의 대조치에 비하여 제 1기부터 증가하기 시작하여 제 4기(30'~40')에서는 8.32 \pm 1.38ml/min이 약 4배 정도 증대되었음을 관찰할 수 있었다.

GFR과 RPF는 대조치에 비하여 유의성있는 변화를 관찰할 수 없었다. 그러나 C_{osm}와 C_{H₂O}와 E_{Na}와 E_K의 증가율이 뇨량의 변화와 같은 양상을 나타내었다.

Table II—Effect of guanabenz, 3.0 μ g/kg/min, i.v., on renal function of dog

	Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'	30'~40'
Vol (ml/min)	2.45 \pm 0.33	4.85 \pm 0.43***	7.03 \pm 1.15***	8.07 \pm 1.38***	8.32 \pm 1.38***
GFR (ml/min)	66.4 \pm 8.60	66.2 \pm 10.16	66.5 \pm 9.30	66.4 \pm 8.76	65.8 \pm 8.81
RPF (ml/min)	145.4 \pm 17.18	149.7 \pm 17.75	144.1 \pm 15.58	143.3 \pm 18.40	138.6 \pm 15.83
C _{osm} (ml/min)	4.19 \pm 0.73	6.21 \pm 0.74***	6.89 \pm 0.73***	6.61 \pm 0.78***	6.99 \pm 1.08***
C _{H₂O} (ml/min)	-1.60 \pm 0.35	-1.36 \pm 0.26	0.14 \pm 0.18**	1.46 \pm 0.39***	1.33 \pm 0.22***
E _{Na} (μ Eq/min)	439.7 \pm 53.10	680.9 \pm 66.00***	788.7 \pm 78.34**	677.7 \pm 62.35**	627.8 \pm 44.03*
R _{Na} (%)	95.5 \pm 0.65	93.1 \pm 0.91**	92.0 \pm 0.35**	92.8 \pm 0.48*	93.0 \pm 0.41*
E _K (μ Eq/min)	37.0 \pm 5.35	67.8 \pm 10.91**	68.2 \pm 7.92**	69.5 \pm 8.49**	64.2 \pm 7.76**
R _K (%)	89.2 \pm 1.74	82.1 \pm 1.43**	80.8 \pm 0.914***	80.5 \pm 1.32*	81.9 \pm 1.15*

Mean \pm S.E. from 7 experiments. Legends are as in the previous table I.

Table III—Effect of water diuresis on renal action of guanabenz, 3.0 μ g/kg/min, i.v., in dog

	Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'	30'~40'
Vol (ml/min)	4.58 \pm 0.39	5.90 \pm 0.30***	7.60 \pm 0.22**	8.03 \pm 0.39**	7.60 \pm 0.61*
GFR (ml/min)	52.5 \pm 2.20	58.2 \pm 2.00	55.8 \pm 2.25	55.4 \pm 0.71	52.0 \pm 1.74
RPF (ml/min)	115.2 \pm 13.75	111.8 \pm 12.34	115.0 \pm 14.38	113.3 \pm 13.23	110.3 \pm 15.08
C _{osm} (ml/min)	2.09 \pm 0.05	2.63 \pm 0.01***	2.56 \pm 0.16*	2.66 \pm 0.08**	2.19 \pm 0.32**
C _{H₂O} (ml/min)	2.49 \pm 0.34	3.27 \pm 0.30***	5.04 \pm 0.07***	5.38 \pm 0.32**	4.41 \pm 0.29*
E _{Na} (μ Eq/min)	81.4 \pm 3.33	117.5 \pm 4.08***	105.3 \pm 14.14	102.6 \pm 11.82	122.2 \pm 16.12*
R _{Na} (%)	99.1 \pm 0.09	98.8 \pm 0.18**	98.9 \pm 0.22	99.0 \pm 0.06	98.7 \pm 0.17**
E _K (μ Eq/min)	15.0 \pm 1.68	20.0 \pm 1.70**	22.4 \pm 2.16***	27.5 \pm 4.03***	27.4 \pm 3.11***
R _K (%)	95.1 \pm 0.86	93.8 \pm 1.20*	92.6 \pm 1.51**	91.2 \pm 1.99**	90.5 \pm 2.00**

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Legends are as in previous table I.

C_{osm}와 C_{H₂O}의 제 4 기에서 증가율은 대조치에 비하여 각각 1.7배와 1.8배였고 E_{Na}와 E_K는 1.4 배와 1.7배였음을 관찰하였다.

水이뇨시 **guanabenz**의 신장작용—clonidine 중추적으로 ADH의 분비억제에 의한 이뇨작용을 나타낸다는 보고^{10,11)}가 있으므로 **guanabenz**에서의 이런작용 유무를 검토하기 위하여 glucose 용액을 개의 정맥내에 주입하여 수이뇨를 일으켜 ADH의 분비를 억제시킨 상태에서 **guanabenz**의 신작용을 검토하였으며 이때의 마취는 ADH의 분비에 영향을 미치지 않는 thiopental sodium

과 chloralose로써 시행하였다.

Table III은 수이뇨상태에서의 **guanabenz**의 영향을 관찰한 6예의 실험을 종합처리한 것이다 수이뇨상태에서 **guanabenz** 3.0 μ g/kg/min, i.v.로 투여한 실험결과는 염류이뇨시에서 행한 실험과 같은 양상을 나타내었으며 차이점은 대조치에서 C_{H₂O}가 현저히 증가된 상태를 나타낸 것과 E_{Na}와 E_K가 염류이뇨시에 비하여 적었다는 것이다.

C_{H₂O}는 Table I과 II에서의 대조치는 각각 -1.03 \pm 0.20ml/min과 -1.60 \pm 0.35ml/min였으

Table IV—Effect of guanabenz, 3.0 μ g/kg, injected into an intracarotid artery on renal function of dog

	Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'	30'~40'
Vol (ml/min)	1.38 \pm 0.17	1.93 \pm 0.18**	1.70 \pm 0.23*	1.79 \pm 0.27*	1.91 \pm 0.27**
GFR (ml/min)	58.2 \pm 6.45	60.7 \pm 7.18	60.3 \pm 5.60	60.4 \pm 6.20	60.7 \pm 6.58
RPF (ml/min)	144.6 \pm 25.07	154.2 \pm 27.07*	148.1 \pm 19.71	153.1 \pm 24.81*	149.4 \pm 22.65
C _{osm} (ml/min)	2.54 \pm 0.28	3.26 \pm 0.14*	2.73 \pm 0.14	2.73 \pm 0.14	2.89 \pm 0.18*
C _{H₂O} (ml/min)	-1.16 \pm 0.17	-1.34 \pm 0.16	-1.03 \pm 0.12	-0.94 \pm 0.18	-0.99 \pm 0.19
E _{Na} (μ Eq/min)	260.6 \pm 38.54	356.5 \pm 20.54*	287.3 \pm 10.37	281.7 \pm 10.02	302.4 \pm 21.27
R _{Na} (%)	96.9 \pm 0.45	95.7 \pm 0.42*	96.6 \pm 0.41	96.6 \pm 0.43	96.4 \pm 0.54
E _K (μ Eq/min)	39.0 \pm 1.79	50.5 \pm 2.22**	49.2 \pm 3.71	51.3 \pm 2.94*	54.8 \pm 1.84**
R _K (%)	86.0 \pm 1.25	882.3 \pm 1.90**	82.8 \pm 2.20*	81.9 \pm 2.22*	80.8 \pm 2.10**

Mean \pm S.E. from 7 experiments, Legends are as in prevovus table I.

나 수이뇨시의 대조치는 2.49 \pm 0.34ml/min였고 E_{Na}와 E_K는 염류이뇨시 각각 410.2 \pm 50.40과 439.7 \pm 53.10 μ Eq/min인데 비하여 수이뇨시 81.4 \pm 3.33 μ Eq/min였다는 점에서 이 실험에서 수이뇨는 충분히 나타난 것이다. 즉 ADH의 분비억제는 충분히 나타난 실험상태에서 guanabenz의 영향을 관찰한 것이라고 사료된다.

내경동맥내 guanabenz의 신장작용—guanabenz의 이뇨작용과 ADH와의 관련성여부를 재확인하기 위하여 정맥내에 투여시 전회 신장작용을 나타내지 않은 적은 양인 3.0 μ g/kg로 내경동맥내에 투여하여 신장기능의 변화를 관찰하였다

Table IV는 guanabenz를 내경동맥내에 투여한 7예의 실험결과를 종합한 것이다. Guanabenz 3.0 μ g/kg을 내경동맥내 투여시 뇨량은 첫기에

1.93 \pm 0.18ml/min로써 대조치 1.38 \pm 0.17ml/min에 비하여 유의적인 증가를 나타냈을 뿐 아니라 제 3, 제 4기에서도 뇨량의 증가 현상은 유의성을 나타내었다. 이때의 신기능의 변화를 보면 첫기에서는 C_{osm}, E_{Na}와 E_K가 유의적인 증가를 나타냈으나 제 3기와 제 4기에서는 E_K의 증가와 R_K의 감소만을 나타내었고 C_{H₂O}도 증가의 경향은 있었으나 유의성은 없었다.

Prazosin전처치후의 guanabenz의 신장작용 교감신경 α_1 차단제인 prazosin을 먼저 정맥내에 투여한 후 guanabenz 3.0 μ g/kg/min, i.v.로 투여 하여 신장작용을 관찰하였다.

Table V는 prazosin을 0.5mg/kg, i.v.후 guanabenz의 작용을 실험한 4예중 한 예이다.

여기에서 보는 바와 같이 guanabenz의 i.v.의

Table V—Effect of prazosin, 0.5mg/kg, i.v., on renal action of guanabenz, 3.0 μ g/kg/min, i.v., in dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF (ml/min)	C _{osm} (ml/min)	C _{H₂O} (ml/min)	E _{Na} (μ Eq/min)	R _{Na} (%)	E _K (μ Eq/min)	R _K (%)
0'~10'	4.40	24.8	51.0	4.11	0.29	271.0	92.5	29.0	76.6
10'~20'	4.45	24.3	53.8	4.17	0.38	280.3	92.0	29.1	76.0
Guanabenz, 3.0 μ g/kg/min, i.v.									
20'~30'	4.60	24.5	52.8	4.43	0.17	293.5	91.7	29.4	76.0
30'~40'	3.90	23.2	50.2	3.65	0.25	223.9	93.3	26.9	76.8
40'~50'	3.50	22.6	48.1	2.87	0.63	178.5	94.6	27.3	75.8
50'~60'	3.25	21.8	41.2	2.82	0.73	138.1	95.6	24.4	77.6

Data from expt. No. 450. Legends are as in previous table I.

Table VI—Effect of prazosin, 0.1mg/kg, given into a renal artery on renal action of guanabenz, 3.0 μ g/kg/min, i.v., in dog

		Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'	30'~40'
Vol(ml/min)	L.	1.57 \pm 0.23	1.37 \pm 0.18	1.28 \pm 0.23	1.13 \pm 0.16	1.42 \pm 0.27
	R.	2.01 \pm 0.41	1.88 \pm 0.31	1.57 \pm 0.44	1.55 \pm 0.11	1.80 \pm 0.15
GFR(ml/min)	L.	22.7 \pm 3.46	20.2 \pm 3.94	21.9 \pm 4.48	19.2 \pm 4.08	21.4 \pm 4.32
	R.	21.9 \pm 2.85	24.8 \pm 4.87	21.9 \pm 3.46	21.2 \pm 3.44	22.0 \pm 4.04
RPF(ml/min)	L.	46.0 \pm 4.76	41.3 \pm 6.50	40.7 \pm 7.02	37.4 \pm 6.36	42.3 \pm 7.29
	R.	43.5 \pm 5.90	46.3 \pm 8.87	39.8 \pm 6.47	37.3 \pm 5.33	39.6 \pm 6.72
C _{osm} (ml/min)	L.	1.78 \pm 0.19	1.87 \pm 0.30	1.56 \pm 0.30	1.30 \pm 0.25	1.33 \pm 0.27
	R.	2.18 \pm 0.21	2.29 \pm 0.13	1.93 \pm 0.10	1.79 \pm 0.12	1.80 \pm 0.15
C _{H₂O} (ml/min)	L.	-0.21 \pm 0.19	-0.50 \pm 0.15	-0.28 \pm 0.17	-0.17 \pm 0.09	0.09 \pm 0.03
	R.	-0.17 \pm 0.21	-0.41 \pm 0.19	-0.37 \pm 0.17	-0.24 \pm 0.14	0.00 \pm 0.08
E _{Na} (μ Eq/min)	L.	101.5 \pm 11.20	95.0 \pm 13.4	85.6 \pm 17.70	78.1 \pm 11.90	70.0 \pm 15.00
	R.	140.0 \pm 17.00	141.0 \pm 12.0	116.7 \pm 0.59	103.9 \pm 6.27	101.8 \pm 5.80
R _{Na} (%)	L.	96.7 \pm 0.45	96.6 \pm 0.32	97.3 \pm 0.30	97.0 \pm 0.17	97.8 \pm 0.24
	R.	94.7 \pm 1.15	91.7 \pm 3.15	95.8 \pm 0.73	96.2 \pm 0.59	96.4 \pm 0.49
E _K (μ Eq/min)	L.	16.8 \pm 2.03	16.0 \pm 2.54	15.9 \pm 4.12	12.8 \pm 3.08	14.7 \pm 2.59
	R.	17.5 \pm 1.89	19.3 \pm 1.41	17.5 \pm 1.76	17.0 \pm 1.96	16.7 \pm 2.05
R _K (%)	L.	84.2 \pm 2.43	83.5 \pm 3.96	86.1 \pm 3.48	86.2 \pm 3.29	85.7 \pm 3.01
	R.	82.6 \pm 2.70	82.1 \pm 2.53	83.0 \pm 1.88	83.1 \pm 1.85	83.4 \pm 2.13

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Prazosin (0.1mg/kg) was infused for 30min. L=left (experimental) kidney. R=right (control) kidney. Legends are as in previous table I.

신장작용은 prazosin 0.5mg/kg, i.v.에 의하여 완전히 봉쇄되었음을 관찰할 수 있었다. 다음 prazosin을 개의 한쪽 신동맥내에 투여한 후 guanabenz의 작용을 봉쇄하는지의 여부를 관찰하였다. 자세히 말하면 prazosin을 0.1mg/kg의 비율로 한쪽 신동맥내에 투여한 후 일정시간후 노량이 일성하여졌을 때 2기의 대조기를 거친후 guanabenz를 3.0 μ g/kg/min, i.v.로 투여하여 신장기능의 변화를 prazosin을 투여치 않은 신장과 투여한 신장을 비교검토하였다.

Table VI은 prazosin 0.1mg/kg비로 한쪽 신동맥내에 투여후 guanabenz 3.0 μ g/kg/min, i.v.로 투여한 실험 6예를 종합한 것이다.

Table VI에서 보는 바와 같이 한쪽 신동맥내의 prazosin 0.1mg/kg에 의하여 정맥내의 guanabenz의 신장작용을 양측에서 완전히 봉쇄되었

음을 관찰하였다. 다시 말하면 prazosin을 투여치 않은 신장도 guanabenz의 영향을 받지 않았음을 확인할 수 있었다.

Table VII은 한쪽 신동맥내의 prazosin의 양을 0.03mg/kg으로 감소시켜 주입한후 guanabenz을 정맥내에 투여하여 양측 신장기능 변화를 비교 검토한 6예의 실험을 종합한 것이다.

노량을 관찰하였을 때 prazosin을 투여한 신장에서는 변화를 볼 수 없었으나 대조신장에서의 노량은 유의성인 증가현상이 나타났을 뿐 아니라 이때 대조신기능 변화도 prazosin을 처리하지 않은 정상적인 개에서의 guanabenz 3.0 μ g/kg/min, i.v.의 실험(Table II)에서 같은 양상을 나타내었다. 즉 대조신에서 노량의 증가와 더불어 C_{osm}, C_{H₂O}, E_{Na} 및 E_K의 증가와 R_{Na} 및 R_K의 감소를 나타내었다. 이 결과는 prazosin의 작용

Table VII—Effect of prazosin, 0.03mg/kg, given into a renal artery on renal action of guanabenz, 3.0 μ g/kg/min, i.v., in dog

		Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'	30'~40'
Vol(ml/min)	L.	1.28 \pm 0.17	1.30 \pm 0.16	1.40 \pm 0.18	1.60 \pm 0.21	2.25 \pm 0.19
	R.	1.45 \pm 0.20	1.80 \pm 0.16*	3.20 \pm 0.29**	4.00 \pm 0.36***	4.50 \pm 0.39***
GFR(ml/min)	L.	33.5 \pm 2.85	32.4 \pm 2.33	35.2 \pm 3.01	32.1 \pm 3.05	35.1 \pm 4.13
	R.	30.4 \pm 3.94	30.0 \pm 3.07	32.5 \pm 3.91	31.6 \pm 2.98	32.5 \pm 2.98
RPF(ml/min)	L.	66.0 \pm 8.51	61.7 \pm 7.98	61.0 \pm 6.89	61.4 \pm 7.88	62.3 \pm 8.15
	R.	60.5 \pm 6.78	63.3 \pm 8.79	59.4 \pm 6.05	58.2 \pm 7.38	59.4 \pm 7.85
C _{osm} (ml/min)	L.	2.06 \pm 0.36	2.20 \pm 0.29	2.22 \pm 0.45	2.06 \pm 0.38	2.15 \pm 0.47
	R.	3.52 \pm 0.53	3.80 \pm 0.49*	4.28 \pm 0.18**	4.18 \pm 0.69**	4.34 \pm 0.71**
C _{H₂O} (ml/min)	L.	-0.78 \pm 0.17	-0.90 \pm 0.13	-0.82 \pm 0.16	-0.46 \pm 0.11	0.10 \pm 0.02
	R.	-1.57 \pm 0.24	-2.00 \pm 0.30	-1.08 \pm 0.21	-0.18 \pm 0.04	+0.16 \pm 0.03
E _{Na} (μ Eq/min)	L.	120.0 \pm 10.49	125.7 \pm 10.62	123.5 \pm 10.55	115.7 \pm 9.89	114.8 \pm 9.73
	R.	179.5 \pm 17.34	224.0 \pm 20.64*	243.2 \pm 21.94**	237.2 \pm 21.81**	237.8 \pm 22.97**
R _{Na} (%)	L.	89.5 \pm 0.31	97.3 \pm 0.30	97.6 \pm 0.33	97.4 \pm 0.35	97.5 \pm 0.41
	R.	97.5 \pm 0.45	98.1 \pm 0.44	94.4 \pm 0.43*	95.4 \pm 0.44*	95.5 \pm 0.36*
E _K (μ Eq/min)	L.	19.8 \pm 2.29	20.9 \pm 2.41	21.1 \pm 2.35	20.2 \pm 1.98	20.0 \pm 2.01
	R.	27.4 \pm 3.56	40.2 \pm 4.24*	39.0 \pm 4.15*	38.2 \pm 3.95*	38.0 \pm 3.88*
R _K (%)	L.	88.2 \pm 2.51	87.1 \pm 2.47	88.0 \pm 2.51	87.4 \pm 2.48	89.9 \pm 2.54
	R.	91.0 \pm 2.05	87.9 \pm 1.95**	88.0 \pm 2.05**	87.9 \pm 1.95**	88.6 \pm 1.97**

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Prazosin (0.03mg/kg) was infused for 30min Legends are as in previous table VI.

차단은 신장내에서의 작용이라고 생각된다.

Yohimbine의 전처리후 **guanabenz**의 신장 작용—교감신경의 α_2 차단약으로 알려진 **yohimbine**을 전처리한 후 **guanabenz**의 정맥내의 신장 작용을 검토하였다. 먼저 **yohimbine**을 100.0 μ g/kg, i.v.로 투여하고 일정시간후 노량이 일정하여졌을 때 **guanabenz**를 3.0 μ g/kg/min, i.v.로 투여하여 신장기능의 변화를 관찰하였다.

Table VIII은 **yohimbine**을 100.0 μ g/kg/min로 30분동안 정맥내로 주입한 후 정맥내 **guanabenz**의 작용을 검토한 실험 4예중 한 예이다.

Yohimbine 100.0 μ g/kg/min로 30분간 주입한 개에서의 **guanabenz**의 신장작용은 전혀 나타나지 않았다. 즉 노량의 불변과 함께 GFR, RPF의 변화는 말할것도 없고 C_{osm}, C_{H₂O}, E_{Na}와 E_K어느것도 **guanabenz** 3.0 μ g/kg/min, i.v.에서 하

등의 변화를 관찰할 수 없었다. 다음은 **yohimbine**을 한쪽 신동맥내에 투여한 후의 정맥내 **guanabenz**의 신장작용을 관찰하였다. Prazosin 때와 같이 한쪽 신동맥내에 **yohimbine**을 주입하고 **guanabenz**를 정맥내에 주입하면서 **yohimbine** 주입신장과 그렇지 않는 신장(대조신장)과의 기능변화를 비교관찰하였다.

Table IX는 **yohimbine** 3.0 μ g/kg/min비로 30분간 한쪽 신동맥내에 주입한 후 **guanabenz**를 정맥내 3.0 μ g/kg/min로 주입하면서 양측신장기능의 변화를 비교관찰한 실험 5예를 종합처리한 것이다.

한쪽 신동맥내의 **yohimbine** 3.0 μ g/kg/min를 30분간 주입은 정맥내의 **guanabenz**의 신장작용을 양측에서 다같이 차단하였다.

신장에서 노량을 비롯한 모든 기능이 실험신

Table VIII—Effect of yohimbine, 100.0 μ g/kg/min, i.v. for 30min., on renal action of guanabenz 3.0 μ g/kg/min, i.v. in dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF (ml/min)	C _{osm} (ml/min)	C _{H₂O} (ml/min)	E _{Na} (μ Eq/min)	R _{Na} (%)	E _K (μ Eq/min)	R _K (%)
0'~10'	3.60	22.3	52.0	4.16	-0.56	275.1	89.6	30.8	66.3
10'~20'	3.70	22.2	52.8	4.19	-0.49	283.1	91.2	30.7	72.3
Guanabenz, 3.0 μ g/kg/min, i.v.									
20'~30'	3.50	21.9	50.3	3.92	-0.42	267.8	91.6	29.1	73.4
30'~40'	3.80	22.4	54.9	4.46	-0.66	298.7	90.8	30.4	72.9
40'~50'	3.80	22.8	54.1	4.52	-0.72	298.7	91.0	30.4	73.3
50'~60'	4.10	23.7	54.2	4.67	-0.57	313.7	90.9	32.0	73.0

Data from expt. No. 445. Legends are as in previous table 1.

Table IX—Effect of yohimbine, 3.0 μ g/kg/min for 30 min., infused into a renal artery on renal action of guanabenz, 3.0 μ g/kg/min. i.v., in dog

		Contro 1	0'~10'	10'~20'	20'~30'
Vol(ml/min)	L.	2.32 \pm 0.28	2.61 \pm 0.25	2.71 \pm 0.40	2.57 \pm 0.34
	R.	2.32 \pm 0.21	2.07 \pm 0.30	1.85 \pm 0.14	1.97 \pm 0.24
GFR(ml/min)	L.	24.1 \pm 2.30	24.9 \pm 2.56	24.4 \pm 2.43	24.4 \pm 2.77
	R.	25.8 \pm 2.17	25.4 \pm 2.46	26.9 \pm 1.69	27.3 \pm 2.36
RPF(ml/min)	L.	66.0 \pm 8.37	65.5 \pm 9.13	62.1 \pm 7.88	63.1 \pm 7.00
	R.	66.5 \pm 6.72	63.0 \pm 5.93	66.6 \pm 6.24	62.9 \pm 5.17
C _{osm} (ml/min)	L.	2.24 \pm 0.31	2.51 \pm 0.18	2.56 \pm 0.27	2.52 \pm 0.27
	R.	2.53 \pm 0.22	2.42 \pm 0.23	2.29 \pm 0.15	2.45 \pm 0.21
C _{H₂O} (ml/min)	L.	0.08 \pm 0.07	0.39 \pm 0.15	0.15 \pm 0.27	0.04 \pm 0.18
	R.	-0.21 \pm 0.03	-0.35 \pm 0.11	-0.44 \pm 0.05	-0.48 \pm 0.07
E _{Na} (μ Eq/min)	L.	138.0 \pm 26.60	152.5 \pm 13.42	165.4 \pm 16.27	161.1 \pm 16.57
	R.	165.1 \pm 13.97	150.7 \pm 16.38	142.0 \pm 7.87	150.9 \pm 13.18
R _{Na} (%)	L.	95.8 \pm 0.83	95.7 \pm 0.32	95.3 \pm 0.30	95.3 \pm 0.37
	R.	95.5 \pm 0.43	95.9 \pm 0.19	96.3 \pm 0.09	96.2 \pm 0.13
E _K (μ Eq/min)	L.	17.5 \pm 2.96	18.7 \pm 1.78	18.7 \pm 2.47	18.1 \pm 2.49
	R.	21.0 \pm 3.11	19.2 \pm 1.29	18.9 \pm 2.43	19.0 \pm 2.28
R _K (%)	L.	84.3 \pm 3.13	83.9 \pm 2.33	83.8 \pm 2.52	84.1 \pm 2.68
	R.	82.9 \pm 2.95	84.0 \pm 2.05	85.8 \pm 1.60	85.9 \pm 1.36

Mean \pm S.E. from 5 experiments. Legends are as in previous table VI.

장이나 대조신장이 완전히 guanabenz의 작용이 차단됨을 관찰하였다.

Table X은 yohimbine을 1/3량으로 줄여서 1.0 μ g/kg/min로 30분간 한쪽 신동맥내에 주입한 후 guanabenz의 정맥내 작용을 관찰한 6예의

실험을 관찰하여 종합한 것이다. 여기에서도 guanabenz의 작용이 양측 신장에서 봉쇄되었음을 확인할 수 있었다.

Table XI은 yohimbine을 앞 실험(Table X)의 1/10량에 해당하는 3.0 μ g/kg를 한쪽 신동맥

Table X—Effect of yohimbine, 1.0 μ g/kg/min for 30 min., infused into a renal artery on renal action of guanabenz, 3.0 μ g/kg/min. i.v., in dog

		Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'	30'~40'
Vol(ml/min)	L.	2.53 \pm 0.33	2.45 \pm 0.34	2.20 \pm 0.02	1.98 \pm 0.20*	1.87 \pm 0.21*
	R.	1.90 \pm 0.19	2.08 \pm 0.30	1.98 \pm 0.26	1.76 \pm 0.24	1.68 \pm 0.22
GFR(ml/min)	L.	24.1 \pm 2.57	23.8 \pm 3.08	24.0 \pm 2.92	23.0 \pm 2.42	23.2 \pm 2.43
	R.	26.9 \pm 2.16	27.4 \pm 2.72	26.9 \pm 2.81	24.0 \pm 2.04	25.9 \pm 2.82
RPF(ml/min)	L.	63.3 \pm 7.05	61.5 \pm 8.00	51.9 \pm 7.08	51.2 \pm 6.76	51.0 \pm 5.99
	R.	62.7 \pm 5.09	67.1 \pm 7.32	57.6 \pm 5.62	51.2 \pm 6.54	55.5 \pm 6.66
C _{osm} (ml/min)	L.	2.53 \pm 0.27	2.42 \pm 0.32	2.36 \pm 0.27	2.03 \pm 0.22	1.85 \pm 0.18
	R.	2.41 \pm 0.19	2.44 \pm 0.29	2.13 \pm 0.18	2.08 \pm 0.24	2.03 \pm 0.26
C _{H₂O} (ml/min)	L.	0.01 \pm 0.09	-0.10 \pm 0.20	-0.16 \pm 0.15	-0.05 \pm 0.20	0.01 \pm 0.15
	R.	-0.51 \pm 0.06	-0.36 \pm 0.15	-0.15 \pm 0.19	-0.32 \pm 0.18	-0.35 \pm 0.18
E _{Na} (μ Eq/min)	L.	160.9 \pm 16.50	158.1 \pm 18.25	145.4 \pm 17.75	119.8 \pm 9.86*	112.0 \pm 8.80*
	R.	147.6 \pm 11.75	156.4 \pm 18.25	130.1 \pm 12.46	123.7 \pm 15.06	118.5 \pm 13.4
R _{Na} (%)	L.	95.3 \pm 0.38	95.4 \pm 0.36	95.7 \pm 0.40	96.3 \pm 0.29*	96.6 \pm 0.26*
	R.	96.2 \pm 0.13	96.0 \pm 0.29	96.6 \pm 0.24	96.4 \pm 0.36	96.9 \pm 0.15
E _K (μ Eq/min)	L.	18.0 \pm 2.51	18.8 \pm 2.41	19.2 \pm 2.53	16.7 \pm 2.71	16.0 \pm 5.55
	R.	18.7 \pm 2.41	20.0 \pm 2.12	19.0 \pm 2.54	17.8 \pm 2.03	18.3 \pm 3.13
R _K (%)	L.	84.1 \pm 2.68	83.5 \pm 2.50	82.9 \pm 2.84	84.4 \pm 2.86	85.1 \pm 2.67
	R.	86.0 \pm 1.42	84.7 \pm 1.44	85.4 \pm 1.94	84.3 \pm 2.41	85.4 \pm 2.22

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Legends are as in previous table VI.

Table XI—Effect of yohimbine, 3.0 μ g/kg, injected into a renal artery on renal action of guanabenz, 3.0 μ g/kg/min, i.v., in dog

		Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'
Vol(ml/min)	L.	3.05 \pm 0.34	3.70 \pm 0.41*	3.85 \pm 0.39**	3.90 \pm 0.41**
	R.	2.75 \pm 0.29	3.35 \pm 0.31*	3.40 \pm 0.35**	3.50 \pm 0.38***
GFR(ml/min)	L.	33.6 \pm 4.31	34.0 \pm 3.40	34.3 \pm 4.12	34.0 \pm 4.05
	R.	33.2 \pm 4.11	34.9 \pm 4.50	35.8 \pm 3.68	35.0 \pm 4.38
RPF(ml/min)	L.	76.5 \pm 8.06	75.9 \pm 7.99	77.7 \pm 8.21	76.5 \pm 8.06
	R.	73.8 \pm 7.74	76.7 \pm 8.08	75.7 \pm 7.97	76.0 \pm 8.00
C _{osm} (ml/min)	L.	3.26 \pm 0.46	3.74 \pm 0.54*	3.71 \pm 0.53*	3.60 \pm 0.53*
	R.	2.97 \pm 0.42	3.60 \pm 0.53**	3.48 \pm 0.51**	3.20 \pm 0.46*
C _{H₂O} (ml/min)	L.	-0.21 \pm 0.02	-0.04 \pm 0.01*	0.04 \pm 0.01**	0.30 \pm 0.08***
	R.	-0.02 \pm 0.01	-0.25 \pm 0.05	0.40 \pm 0.11***	0.30 \pm 0.04**
E _{Na} (μ Eq/min)	L.	201.6 \pm 21.35	248.8 \pm 26.44**	294.0 \pm 31.51***	288.0 \pm 31.67**
	R.	184.6 \pm 19.29	238.5 \pm 25.80***	285.0 \pm 30.42***	273.0 \pm 30.97***
R _{Na} (%)	L.	95.9 \pm 0.63	94.2 \pm 0.60**	93.2 \pm 0.61**	94.0 \pm 0.60**
	R.	96.2 \pm 0.65	94.4 \pm 0.54**	94.0 \pm 0.53**	94.1 \pm 0.61**
E _K (μ Eq/min)	L.	13.8 \pm 2.00	18.8 \pm 2.12*	20.0 \pm 2.36**	21.3 \pm 2.07**
	R.	14.7 \pm 2.13	19.0 \pm 1.75*	20.8 \pm 3.01**	20.5 \pm 3.16**
R _K (%)	L.	82.6 \pm 0.94	79.8 \pm 0.85*	79.0 \pm 0.71*	78.0 \pm 0.85**
	R.	83.1 \pm 0.83	79.4 \pm 0.79*	79.6 \pm 0.81*	77.1 \pm 0.78***

Mean \pm S.E. from 5 experiments. Legends are as in previous table VI.

내에 주사한 후 정맥내 guanabenz의 작용을 검토한 실험 5예를 종합한 것이다. 여기에서는 yohimbine이 guanabenz의 작용을 어느쪽 신장에서든 차단하지 못하고 정상전 (Table II)에서와 같은 양상을 나타내었다. 다시 말하면 양측 신장에서 다같이 뇨량증가를 비롯한 C_{osm} 와 C_{H_2O} 가 증가하였고 E_{Na} 및 E_K 증대와 R_{Na} 와 R_K 의 감소를 나타내었다.

한쪽 신동맥내 guanabenz의 신장작용 guanabenz의 이노작용이 신장에 대한 직접작용인지 간접작용인지를 검토하기 위해 한쪽 신동맥내 guanabenz를 주입하여 그 영향을 guanabenz를 주입하지 않은 다른 신장을 대조신장으로 하여 비교관찰 하였다.

Table XII는 guanabenz를 한쪽 신동맥내 0.3

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 로 주입한 실험과 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 로 주입한 실험 8예를 종합처리한 것이다.

Table XII에서 보는바와 같이 guanabenz를 한쪽 신동맥내에 주입시 신장기능에 전혀 영향을 미치지 못하였다. 투여량에 있어서는 guanabenz 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 는 효과를 나타내는 데 충분한 양이 아닌지 모르나 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 로 작용을 나타내는데 충분한 양이라고 사료된다. 왜냐하면 정맥내 주입시에서 이의 3배에 불과한 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 에 확실한 신장작용을 나타냈기 때문이다. 뇨량을 비롯한 전반적 신기능에 하등의 영향을 관찰할 수 없었다.

한쪽 신장신경 제거후 guanabenz의 신장작용—Table XII의 실험결과로 보아 guanabenz의 이노작용이 직접적이 아니라 간접적인 것이 분

Table XII—Effect of guanabenz infused into a renal artery on renal function of dog

		Control	Guanabenz, 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.			Guanabenz 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.		
			0'~10'	10'~20'	20'~30'	30'~40'	40'~50'	50'~60'
Vol (ml/min)	L.	2.01±0.09	2.01±0.14	2.04±0.15	1.91±0.17	1.91±0.21	2.03±0.19	2.12±0.18
	R.	1.78±0.27	1.83±0.23	1.98±0.17	2.03±0.18	1.98±0.19	1.92±0.14	1.93±0.10
GFR (ml/min)	L.	21.4±1.54	21.6±1.77	22.4±1.75	21.0±1.47	21.2±1.57	20.4±1.95	20.9±1.15
	R.	26.2±1.82	26.3±1.96	26.1±2.20	24.3±1.91	25.1±1.57	24.8±1.91	24.2±2.00
RPF (ml/min)	L.	59.1±5.75	56.8±6.28	56.6±6.47	55.4±6.16	55.9±7.35	52.5±8.08	55.8±7.08
	R.	67.6±4.13	64.6±3.84	64.1±5.17	64.1±5.25	56.4±5.35	58.6±6.02	53.4±4.55
C_{osm} (ml/min)	L.	2.37±0.12	2.25±0.13	2.23±0.15	2.08±0.13	2.01±0.18	1.98±0.25	2.02±0.22
	R.	2.40±0.20	2.50±0.19	2.49±0.08	2.46±0.14	2.35±0.11	2.19±0.17	2.05±0.12
C_{H_2O} (ml/min)	L.	-0.36±0.10	-0.24±0.09	-0.20±0.10	-0.18±0.12	-0.12±0.10	0.05±0.15	0.10±0.29
	R.	-0.62±0.16	-0.67±0.15	-0.51±0.17	-0.42±0.19	-0.36±0.15	0.26±0.18	-0.12±0.20
E_{Na} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	L.	298.9±14.33	291.9±18.03	280.9±15.52	252.1±13.85	240.4±17.64	247.8±26.20	233.2±27.70
	R.	307.6±26.96	305.6±19.91	317.0±16.38	312.0±26.32	287.8±17.76	264.7±29.64	255.7± 8.22
R_{Na} (%)	L.	90.1±0.93	90.6±0.46	91.1±0.59	91.6±0.47	92.1±0.48	91.8±1.04	92.2±1.02
	R.	91.9±0.42	91.9±0.39	91.3±1.08	90.8±1.36	91.9±0.91	92.5±1.11	92.5±0.73
E_K ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	L.	35.5±4.10	36.1±4.89	38.2±4.59	36.4±3.87	35.8±5.23	34.6±5.21	34.2±4.42
	R.	37.7±4.91	37.2±4.87	40.1±3.60	43.7±4.43	41.2±2.69	39.7±4.54	37.5±3.61
R_K (%)	L.	67.0±2.67	67.2±2.71	66.0±2.07	65.6±2.72	66.8±3.33	67.3±3.32	67.5±3.43
	R.	71.5±2.40	72.1±1.88	69.0±1.65	63.6±3.46	67.0±1.56	68.1±3.13	68.3±3.68

Mean±S.E. from 8 experiments. Significant differences from control values are not observed in all parameters. Legends are as in previous table VI.

Table XIII—Effect of denervation on renal action of guanabenz, 3.0 μ g/kg/min, i.v., in dog

	Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'	30'~40'
Vol(ml/min) L.	3.58 \pm 0.29	3.00 \pm 0.23	2.90 \pm 0.25	3.70 \pm 0.33	4.40 \pm 0.39**
R.	1.85 \pm 0.18	2.30 \pm 0.22*	2.40 \pm 0.21*	3.30 \pm 0.29***	4.10 \pm 0.34***
GFR(ml/min) L.	33.0 \pm 2.41	33.0 \pm 2.14	30.5 \pm 2.15	27.4 \pm 2.10	28.0 \pm 2.07
R.	27.1 \pm 1.70	27.6 \pm 1.83	28.3 \pm 2.10	28.5 \pm 1.78	29.0 \pm 1.91
RPF(ml/min) L.	58.6 \pm 6.71	55.1 \pm 5.85	55.4 \pm 6.01	1.5 \pm 5.13	53.0 \pm 4.98
R.	53.1 \pm 5.04	54.9 \pm 5.01	55.9 \pm 4.98	56.0 \pm 5.85	51.9 \pm 4.55
C _{osm} (ml/min) L.	3.62 \pm 0.32	3.19 \pm 0.29	2.68 \pm 0.19	2.52 \pm 0.20	2.49 \pm 0.18
R.	2.32 \pm 0.11	2.77 \pm 0.15*	2.95 \pm 0.17**	2.80 \pm 0.18*	2.75 \pm 1.75*
C _{H₂O} (ml/min) L.	-0.04 \pm 0.01	-0.19 \pm 0.05	0.22 \pm 0.05**	1.18 \pm 0.23***	1.91 \pm 0.21***
R.	-0.45 \pm 0.11	-0.47 \pm 0.13	0.05 \pm 0.02*	1.00 \pm 0.21***	1.85 \pm 0.38***
E _{Na} (μ Eq/min) L.	254.7 \pm 15.21	210.3 \pm 12.07	172.6 \pm 11.27	165.0 \pm 9.91	140.0 \pm 8.71
R.	151.3 \pm 13.26	176.0 \pm 14.43*	242.8 \pm 19.28***	226.4 \pm 18.84**	222.2 \pm 17.48**
E _K (μ Eq/min) L.	13.6 \pm 1.57	11.7 \pm 1.25	11.3 \pm 1.30	14.1 \pm 1.53	13.2 \pm 1.43
R.	12.0 \pm 1.46	16.7 \pm 2.07*	15.4 \pm 2.01*	15.0 \pm 1.79*	4.4 \pm 1.98*

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Legends are as in previous table VI.

명하다. 따라서 이 간접적인 작용이 신경경을 통한 것인지 그렇지 않으면 어떤 내인성물질을 통한 작용인가를 검토하기 위하여 한쪽 신장의 신경을 제거한(실험신장)후에 guanabenz를 정맥내에 주입하면서 신장신경을 제거치 않은 다른 쪽(대조신장)작용과를 비교관찰하였다.

Table XIII은 한쪽 신장신경을 제거한 후 정맥내의 신장작용을 검토한 실험 6례를 종합처리한 것이다. 한쪽 신장신경을 제거(실험신장)후 guanabenz 3.0 μ g/kg/min, i.v.에서 실험신장의 경우 제 1기(0'~10'분)와 제 2기(10'~20'분) 및 제 3기(20'~30'분)에서 전혀 반응을 나타내지 않았으나 제 4기(30'~40'분)에서 유의성인 뇨량 증가, 즉 대조치 3.58 \pm 0.29mg/min에서 4.40 \pm 0.39ml/min으로 증가를 나타내었고 이때(제 4기)의 실험신장의 신기능변화는 C_{H₂O}만이 -0.04 \pm 0.25ml/min로 증대되었을뿐 다른 기능은 전혀 변화를 관찰할 수 없었다.

대조신장은 guanabenz을 주입직후부터 유의성인 뇨량현상을 나타내었다. 이때 대조신장의 신기능변화는 유의성인 뇨량증가와 더불어 E_{Na}와 E_K가 증가하였고 C_{osm}의 증대와 같이 C_{H₂O}가

증가하였다. 특기할 것은 GFR와 RPF을 제외하고 신장기능의 변화는 뇨량의 증대현상이 나타난 대조신장에서만 나타났으나 C_{H₂O}만은 실험신장과 대조신장에서 다같이 유의성인 증가현상을 발견할 수 있었다.

고 찰

Guanabenz를 개의 정맥내에 주사(30.0 μ g/kg)하거나 주입(3.0 μ g/kg/min)하는 경우 이뇨작용을 나타냈으며 뇨중 Na와 K의 배설량(E_{Na}, E_K)의 증가와 신세뇨관에서의 이들의 재흡수율(R_{Na}, R_K)의 역제가 나타났다. 또한 삼투물질제거율(C_{osm})과 자유수제거율(C_{H₂O})도 증대하였다. 그러나 사구체여과율(GFR)과 신혈류량(RPF)에서는 아무런 변화를 관찰할 수 없었다. 내경동맥내의 guanabenz(3.0 μ g/kg)와 수이뇨상태에서의 정맥내 guanabenz(3.0 μ g/kg/min)도 이뇨작용과 더불어 같은 양상의 신장기능 변화를 관찰할 수 있었다. 정맥내 guanabenz의 이뇨작용은 prazosin(α_1 -adrenergic blocking agent)이나 yohimbine (α_2 -adrenergic blocking agent)의 정맥

내 투여로 차단되었다. Prazosin이나 yohimbine을 한쪽 실험동물에 투여하였을 때 prazosin은 투여신장에 한하여 yohimbine은 양측신장에서 정맥내의 guanabenz의 이노작용을 차단하였다. 한쪽 실험동물의 guanabenz는 양측 신장기능에 아무런 영향을 미치지 못하였다. 한쪽 실험동물의 신경을 제거한 표본에서 대조신장에서는 전형적인 정맥내 guanabenz의 이노작용이 나타났으나 신신경제거한 신장에서는 초기에는 차단되었고 후기에서는 C_{H_2O} 만의 증가와 더불어 이노작용을 나타내었다. 이상의 결과로 보아 guanabenz의 이노작용은 중추적인 교감신경의 α_2 -수용체의 흥분에 의한 신세뇨관, 주로 근위세뇨관에서의 전해질의 재흡수억제와 ADH분비억제에 의한 것으로 사료된다. Guanabenz의 이노작용점은 신혈류역학적인 변동(GFR, RPF)을 동반하지 않았기 때문에 신혈관이 아니고 신세뇨관이라고 생각된다. 나아가 신세뇨관중 근위세뇨관이라고 추정된다. 이유는 C_{osm} 와 C_{H_2O} 가 E_{Na} 와 E_K 의 증가와 더불어 증가하였기 때문이다.

E_{Na} 및 E_K 의 증가와 같이 C_{osm} 와 C_{H_2O} 의 증대에 의한 이노작용을 나타내는 부위는 근위세뇨관에서 전해질재흡수 억제일 때이며 원위세뇨관에서의 전해질재흡수억제가 일어날 때에는 C_{osm} 의 증대와 C_{H_2O} 의 감소 및 $T_{C^{H_2O}}$ (negative free water clearance)의 불변과 E_{Na} 는 증가하나 E_K 의 증가는 나타나지 않고 오히려 감소하게 될 것이다.¹⁸⁾ 또한 Henle's loop에서 이와같은 작용이 일어날 때에는 E_{Na} 와 E_K 의 증가를 볼 수 있고 C_{osm} 은 증대되나 대체로 대향류증폭계의 작동이 억제되어 C_{H_2O} 와 $T_{C^{H_2O}}$ 의 감소가 나타날 것이다.¹⁹⁾ 그러므로 본 실험결과로 보아서 원위세뇨관이나 Henle's loop에서 guanabenz의 작용가능성은 극히 희박하다. 이와 같은 guanabenz의 작용이 신장내의 직접적인 작용이 아니라 중추적으로 작용하여 humoral agents나 신경통로를 통하는 것이라고 본다. 그 이유는 첫째, 한쪽 실험동물에 guanabenz를 주입하였을 때 대조신장은 물론 실험신장의 기능에 전혀 영향을 미치지 못하였다는 것이다. 이때 한쪽 실험동물에 주입한 guanabenz의 양은 정맥내 투여시의 작용

발현용량과 비교할 때 신기능에 영향을 미칠 수 있는 충분한 양이라고 사료된다. 둘째 정맥내 투여시 전혀 신장기능에 영향을 미치지 못하는 극히 적은 양을 내경동맥내 투여시 지속시간이 짧기는 하지만 이노작용과 더불어 정맥내 투여시와 같은 신장기능의 변화를 가져왔다는 것이다. 셋째는 신신경을 제거한 표본에서 정맥내의 guanabenz의 이노작용이 대조신장에서는 나타났으나 실험신장에서는 초기에 그 작용이 나타나지 않았다는 것 등을 들 수 있다. 본 연구의 결과로 보아 확고한 증거를 제시하지는 못하나 이노작용과 염류배설촉진작용이 guanabenz를 정맥내 투여직후부터 출현하였다는 점은 humoral agents에 의한다는 것보다는 신경통로를 통하는 것으로 생각하는 것이 타당하다고 생각할 수 있으나 한쪽 신신경을 제거한 실험신장에서 후기의 뚜렷한 이노작용(Table XIII)은 humoral agents의 관여를 완전히 배제할 수 없을 뿐 아니라 이때의 humoral agents는 항이노hormone (ADH)로써 이의 분비억제에 의하는 것으로 설명할 수 밖에 없다. 왜냐하면 이때의 이노작용과 더불어 신기능의 변화를 가져온 것은 C_{H_2O} 의 증가뿐이었기 때문이다. 혈장내의 ADH의 감소현상은 guanabenz와 약리작용이 유사한 clonidine으로 rat에서 행한 실험에서 보고된 바가 있다.⁸⁾ 교감신경조직은 신내 염류와 수분조절에 영향을 나타내며^{8,20)}구체적인 실험으로 α_2 -agonist가 vasopressin의 세포의 수분이동작용에 길항한다는 것이 toad bladder²⁰⁾에서 증명된 바 있고 α_2 -agonist 중 clonidine보다는 guanabenz에 의하여 더욱 뚜렷하게 나타난다.^{7,21,22)} 그러나 ADH의 분비억제가 guanabenz가 이노작용을 일으키는 기전의 전부라고 말할 수는 없다. 왜냐하면 수이노상태, 다시 말하면 ADH의 분비를 억제시키는 상태에서 guanabenz는 여전히 이노작용을 나타내었고 이때의 작용점도 ADH의 작용점인 원위세뇨관이 아니라 근위세뇨관인 것으로 나타났다. 또한 내경동맥내에 guanabenz를 투여할 때도 이노작용이 나타나나 C_{H_2O} 의 변화없이 나타났다는 것이 ADH 분비억제만으로 한정지을 수 없는 점이기도 하다. 신장의 기능은 중추신

경계의 영향하에 있으며 특히 교감신경이 깊이 관여하고 있다. 다시 말하면 sympathetic tone이 높아졌을 때 RPF와 GFR의 감소로 항이뇨작용을 나타낸다.²³⁾ 또한 교감신경은 신혈관뿐만 아니라 신세뇨관에도 많이 분포되어 있으며 이의 흥분은 Na^+ 와 수분이 혈류역학적 변화없이도 재흡수를 촉진하며 항이뇨를 나타냄이 잘 알려져 있다.^{24,25)} 따라서 이의 억제에는 정반대의 현상이 나타나는 것이 분명하다. 또한 adrenergic receptor는 postsynaptic receptor(α_1 -receptor)의 예 presynaptic receptor(α_2 -receptor)가 존재하며 전도체유리에 있어서 negative feedback regulation²⁶⁾을 하며 이 α_2 -receptor를 흥분하면 신경말단에서 norepinephrine(NE)의 유리가 감소되고 이 차단제에 의하여서는 norepinephrine 유리를 증가시킨다. 이 α_2 -agonist는 norepinephrine의 예 clonidine, guanabenz와 guanafacine 등^{1,27,28)}이 알려져 있다. 따라서 guanabenz를 투여 하면 α_2 -receptor의 흥분에 의한 sympathetic out-flow가 감소하여 이뇨작용을 일으키는 것으로 사료되며 이는 denervation²⁹⁻³¹⁾때와 같은 경우라 생각된다. 또한 α_2 -receptor의 특수한 길항제인 yohimbine은 말초조직에서처럼 증추에서 α_2 -receptor를 차단함³²⁻³⁵⁾으로써 주로 그 작용을 나타낸다는 것이 여러 실험을 통하여 알려져 있다. 이 yohimbine을 정맥내 투여시에는 물론 한쪽 신동맥내 투여한 경우에서도 정맥내 guanabenz의 작용 즉 E_{Na} 및 E_{K} 의 증대와 ADH 관련되는 것으로 생각하는 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 증가에 의한 이뇨작용이 양측신장에서 다같이 차단하는 것은 guanabenz의 작용점이 신장내가 아니라 증추의 presynaptic adrenoceptor를 통하는 것임을 뒷받침하여주는 결과라고 볼 수 있다. 다시 말하면 guanabenz에 의하여 일어나는 것으로 생각하는 ADH의 유리억제도 α_2 -receptor를 통하거나 최소한 yohimbine에 영향을 받는 곳에서 guanabenz가 작용하는 것이라고 믿어진다. Yohimbine의 투여량은 아주 적은 양($3.0 \mu\text{g}/\text{kg}$, Table XI)을 한쪽 신동맥내 투여시에는 정맥내 guanabenz의 이뇨작용에 양측신장의 어느쪽도 영향을 받지 않았다. 그 이상의 양($1.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, for

30min)에서는 한쪽 신동맥에 주입함에도 양측신장기능에 대한 guanabenz의 영향을 차단하는 것도 guanabenz의 작용점이 말초가 아님을 입증하는 것이다.

한쪽 신동맥내의 guanabenz가 신기능에 전혀 영향을 미치지 못한 것은 한쪽 신동맥내 주입시 주입신에 한한 항이뇨 작용을 나타내는 clonidine과 차이점이다. 즉 한쪽 신동맥내의 clonidine의 항이뇨작용은 clonidine이 약하긴하나 α_1 -receptor에 효능약으로 작용함을 의미하는 것인데 신장내에 guanabenz의 이런 가능성이 없음을 나타내는 것 같다. 그러나 guanabenz를 개의 정맥내 투여시 투여량에 비례하는 혈압상승이 나타나는 것(미발표)은 모든 장기에서 guanabenz가 α_1 -receptor에서의 agonist로서의 작용성이 없음을 인정할 수는 없는 실험결과이다. 또한 본 실험에 사용하는 양을 한쪽 신동맥에 주입할 때에는 혈압에 거의 영향을 미치지 않았기 때문(미발표)에 pressure diuresis³⁶⁾의 같은 가능성은 고려할 필요가 없다. 본 실험에 사용한 prazosin은 quinoline 유도체로서 α_1 -adrenergic antagonist³⁷⁻³⁹⁾의 하나이다. 작용기전은 vascular postsynaptic α_1 -adrenergic receptor에서의 상경적 억제제⁴⁰⁾이다. 이 prazosin에 의한 guanabenz의 이뇨작용의 차단 현상은 guanabenz의 작용점이 α_1 -adrenergic receptor일 가능성이 있다고 생각할 수 있다. 신장에서 교감신경흥분이 신혈관 저항성의 증가와 마찬가지로 수분과 Na의 재흡수를 촉진하여 항이뇨작용을 일으킨다는 것은 앞에서 언급한 바이다. 역으로 α -adrenergic receptor가 차단되었을 때 염류배설 촉진작용을 관찰하였다.⁴¹⁻⁴³⁾ 따라서 뇌에서의 교감신경계가 tonic physiological influence로 신기능에 나타나고 있었다면 이의 차단은 α -차단제로 관찰한 것과 같은 현상이 나타날 수 있다.⁴⁴⁾ 그러나 정맥내의 prazosin과 많은 양의 prazosin은 한쪽 신동맥에 투여시 여분의 prazosin이 정맥으로 나와서 전신작용을 일으키는 결과로 증추적으로 작용하는 guanabenz의 작용을 차단하는 것이라고 생각할 수 있으나 신장내에서 작용할 수 있는 적은 양으로의 한쪽 신장내의 prazosin은

prazosin을 투여한 신장에 한하여 정맥내의 guanabenz의 이노작용의 차단은 중추에서의 차단의 결과로 생각하기는 곤란하고 오히려 prazosin의 신장내에서의 α_1 -차단이 중추에서 guanabenz의 α_2 -receptor 흥분에 의한 신장에 대한 영향을 차단적으로 나타나는 것으로 보는 것이 타당하다. 결과적으로 guanabenz는 중추에 존재하는 presynaptic α_2 -receptor에서 작용하며 신장내에는 α_2 -receptor의 부재를 추정할 수 있을 것 같다.

결 론

Presynaptic adrenoceptor(α_2 -adrenoceptor)를 흥분시켜 교감신경의 tone을 억제하여 항고혈압 작용을 나타내는 guanabenz을 개에 투여하여 신장기능에 대한 영향을 관찰하였다.

Guanabenz를 개의 정맥내에 주사(30.0 μ g/kg 하거나 注入(3.0 μ g/kg/min) 할 때 이노작용을 나타냈으며 노중 Na^+ 과 K^+ 의 배설량(E_{Na} , E_K)의 증가와 신세뇨관에서의 이들의 재흡수율(R_{Na} , R_K)의 억제가 나타났다. 또한 삼투질 제거율과 자유수 제거율(C_{osm} , C_{H_2O})도 증대하였다. 그러나 사구체여과율(GFR)과 신혈류량(RPF)에서는 아무런 변화를 관찰할 수 없었다.

내정동맥내 guanabenz(3.0 μ g/kg)투여시와 물이 노상태에서 정맥내 guanabenz(3.0 μ g/kg/min)을 투여하였을 때, 정맥투여시와 같은 양상의 이노작용을 관찰할 수 있다.

정맥내 guanabenz의 이노작용은 정맥내의 prazosin(α_1 -adrenergic blocking agent)이나 yohimbine(α_2 -adrenergic blocking agent)에 의하여 차단되었다.

Prazosin이나 yohimbine을 한쪽 신동맥내에 투여하였을 때 prazosin은 투여신장에 한하여, yohimbine은 양측신장에서 정맥내의 guanabenz의 이노작용을 차단하였다. 한쪽 신동맥내의 guanabenz는 양측신장기능에 아무런 영향을 미치지 못하였다.

한쪽 신동맥의 신경을 제거한 실험에서 대조신장은 정맥내 투여한 guanabenz의 전형적인 이노작용을 나타내었고 실험신에서는 초기에는 차

단되었으나 후기에서는 C_{H_2O} 만의 증가와 더불어 이노작용을 나타내었다.

이상의 결과로 보아 guanabenz의 이노작용은 중추적인 교감신경의 α_2 -수용체의 흥분에 의한 신세뇨관, 주로 근위세뇨관에서의 전해질의 재흡수억제와 ADH분비 억제에 의한 것으로 사료된다.

文 獻

- 1) Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rall, T.W. and Murad, F.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th ed. Mcmillan Publishing company, New York, p.203 (1985).
- 2) Haessler, G.: Activation of the central pathway of the baroreceptor reflex, a possible mechanism of the hypotensive action of clonidine. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 278, 231 (1973a).
- 3) Haessler, G.: Further similarities between the action of clonidine and a central activation of the depressor baroreceptor reflex, *Ibid.* 285, 1 (1973b).
- 4) Haessler, G.: Clonidine-induced inhibition of sympathetic nerve activity: no indication for a central presynaptic or an indirect sympathomimetic mode of action. *Ibid.* 286, 97 (1974).
- 5) Dosey, J.C. and Hersom, A.S.: The relationship between the selectivity of agonists for presynaptic α_2 -adrenoceptors and their cardiovascular responses in the anesthetized rat. *Brit. J. Pharmacol.* 70, 171 (1980).
- 6) Finch, L., Hersom, A.S. and Leach, G.D.H.: Comparative studies on the cardiovascular and behavioural actions of guanabenz and clonidine. *Brit. J. Pharmacol.* 72, 580 (1981).
- 7) 鄭東煥: Guanabenz와 clonidine의 血壓下降 및 上昇效果의 比較, 全南大學校 大學院 醫學科 碩士學位 論文, (1981).
- 8) Roman, R.J., Cowley, A.W., Jr. and Lechene, C.: Water diuretic and natriuretic effect of clonidine in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 211, 385 (1979).

- 9) 高錫太 · 金基煥 : Clonidine이 개의 腎臟機能에 미치는 影響, 藥學會誌, 27, 271 (1983).
- 10) Olsen, U.B.: Clonidine-induced increase of renal prostaglandin activity and water diuresis in conscious dogs. *Eur. J. Pharmacol.* 36, 95 (1976).
- 11) Miller, M.: Clonidine-induced diuresis in the rat: Evidence for a renal site of action. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 214, 608 (1980).
- 12) 安泳馥 : 2, 6-Dichlorobenzylidene Aminoguanidine Acetate (Wy-8678)의 藥理作用, 全南醫大雜誌 9, 101 (1972).
- 13) 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).
- 14) Elsa, B.R., Romulo, E.C., Enrique, P.M., Robert, A.M. and Carl, W.G.: Effects of acute unilateral renal denervation in the rat. *J. Clin. Invest.* 56, 208 (1975).
- 15) Phillips, R.A.: In: Quantitative clinical chemistry, Vol. 2, Methods, edited by Peters & van Slyke, Williams & Wilkins (1944).
- 16) Smith, H.W., Finkelstein, N., Aliminoso, L., Crawford, B. and Graber, B.: The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. *J. Clin. Invest.* 24, 388 (1945).
- 17) Snedecor, G.W. and Cochran, W.G.: Statistical Methods, 6th Ed., Iowa (1973).
- 18) Berliner, R.W.: Renal mechanisms for potassium excretion. *Harvey Lectures.* 55, 147 (1961).
- 19) 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 (1965).
- 20) Sirandhoy, J.W., Steg, B.D. and Buckalew, V. M., Jr.: Antagonism of the hydrosmotic effect of vasopressin by the antihypertensive, guanabenz. *Life Sci.* 20, 2513 (1980).
- 21) Jarrott, B., Summers, R.J., Calvenor, A.J. and Louis, W.J.: Characterization of α -adrenoceptors in rat and guinea pig tissues using radio-labeled agonists and antagonists. *Circ. Res.* 46, 1 (1980).
- 22) Massingham, R., Dabocovich, M.L., Shepperson, N.B., Langer, S.Z.: In vivo selectivity of prazosin but not of WB 4101 for postsynaptic alpha-1-adrenoceptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 217, 467 (1981).
- 23) Smith, H.W.: Physiology of the renal circulation. *Harvey Lectures.* 35, 166 (1938).
- 24) Gottschalk, C.W.: Renal nerves and sodium excretion. *Ann. Rev. Physiol.* 41, 229 (1979).
- 25) Kim, J.K., Linas, S.L. and Schrier, R.W.: Catecholamines and sodium transport in the kidney. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 31, 169 (1980).
- 26) Langer, S.Z.: Presynaptic receptors and their role in the regulation of transmitter release. *Brit. J. Pharmacol.* 60, 4811 (1977).
- 27) Hoefke, W. and Kobinger, W.: Pharmakologische Untersuchungen des 2-(2, 6-Dichlorphenyl amino)-2-imidazolin hydrochlorids, einer neuen antihypertensiven substanz. *Arzneim-Forsch.* 16, 1038 (1966).
- 28) Kobinger, W. and Walland, A.: Investigations into the mechanism of the hypotensive effect of 2-(2, 6-Dichlor-phenylamino)-2-imidazoline HCl. *Europ. J. Pharmacol.* 2, 155 (1967).
- 29) Bell-Reuss, E., Colindress, R.E., Pastoriza-Munoz, E., Mueller, R.A. and Gottschalk, C.W.: Effects of acute unilateral renal denervation in the rat. *J. Clin. Invest.* 56, 208 (1975).
- 30) Takabatake, T., Arai, S., Uno, P., Shimao, M. and Hattori, N.: Effect of acute unilateral renal denervation on tubular sodium reabsorption in the dog. *Am. J. Physiol.* 232, F-16 (1977).
- 31) Bello-Reuss, E., Pastoriza-Manoz, E. and Colindress, R.E.: Acute unilateral renal denervation in rats with extracellular volume expansion. *Am. J. Physiol.* 232, F-26 (1977).
- 32) Goldberg, M.R. and Robertson, D.: Yohimbine: A Pharmacological probe for study of the α_2 -adrenoceptor. *Pharmacol. Rev.* 35, 143 (1983).
- 33) Starke, K., Borowski, E. and Endo, T.: Preferential blockade of presynaptic α -adrenoceptors by yohimbine. *Europ. J. Pharmacol.* 34, 385 (1975).

- 34) Dietl, H., Sinha., J.N. and Philippu, A.: A presynaptic regulation of the release of catecholamine in cat hypothalamus. *Brain Res.* **208**, 213 (1981).
- 35) Charney., D.S., Heninger, G.R. and Steinberg, D.E.: Assessment of alpha-adrenergic autoreceptor function in humans: Effects of oral yohimbine. *Life Sci.* **30**, 2033 (1982).
- 36) Selkurt, E.E.: Effect of pulse pressure and mean arterial pressure modification on renal hemodynamic and electrolyte and water excretion. *Circulation* **4**, 541 (1951).
- 37) Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rall, T.W. and Murad, F.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th eded Macmillan publishing company, New York, p.792 (1985).
- 38) Doxey, J.C., Smith, C.F.C. and Walker, J.M.: Selectivity of blocking agents for pre-and post-synaptic adrenoceptor. *Brit. J. Pharmacol.* **60**, 91 (1977).
- 39) Hua., A.S.P. and Moulds, R.F.W.: The effect of prazosin on pre-and postsynaptic α -receptors in the pithed rat. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **5**, 525 (1978).
- 40) Stanaszek, W.F., Kellerman, D., Brogden, R.N. and Roman kiewicz, J.A.: Prazosin a review of its pharmacological properties and therapeutic use in hypertension. *Drugs.* **25**, 339 (1978).
- 41) Gill, J.R., Jr. and Casper, A.G.T.: Effect of renal alphasadrenergic stimulation on proximal tubular sodinm reabsorption. *Am. J. Physiol.* **22**, 1201 (1972).
- 42) Katz, A.I. and Lindheimer, M.D.: Actions of hormones on the Kidney. *Ann. Rev. Physiol.* **39**, 97 (1977).
- 43) Kim, J.K., Linas, S.L. and Schrier, R.W.: Catecholamimes and sodium transport in the kidney. *Pharmacol. Rev.* **31**, 169 (1980).
- 44) Kim, B.K. and Kook, Y.J.: Renal action of prazosin administered into lateral ventricle of the rabbit brain. *The Chonnam Medical Journal.* **20**, 115 (1983).