

Diltiazem의 신장작용에 대한 신신경제거의 영향

고석태* · 유강준 · 김해석
조선대학교 약학대학 약물학교실

Effect of Renal Denervation on Renal Action of Diltiazem in Dog

Suk Tai Ko*, Kang Jun YU and Hai Suk KIM

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

(Received March 10, 1993; accepted April 2, 1993)

Abstract—This study was performed to elucidate the mechanism of antidiuretic action of diltiazem by infusion into the vein and carotid artery, of diuretic action into a renal artery in dog. Renal denervation caused a reversal of the effect of diltiazem from the antidiuretic to the diuretic when infused into vein or carotid artery, and potentiated the diuretic effect when infused into a renal artery. The changes of renal function in diuretic circumstances as described above included the increase in renal plasma flow, osmolar clearance, the amounts of sodium and potassium excreted in urine and the decrease in reabsorption rate of sodium and potassium in renal tubules. Above results suggest that antidiuretic action of diltiazem may be mediated by central nervous system, not by endogenous substance, diuretic action by direct renal action.

Keywords □ Diltiazem, diuretic action, antidiuretic action, denervation, dog.

Ca²⁺ channel차단제는 고혈압환자(Chaignon 등, 1988; Smith 등, 1987)와 선천적 고혈압 쥐(Johns, 1988; Garthoff 등, 1988; Giebisch 등, 1987)에서 혈압하강과 더불어 염류배설촉진작용이 있는가 하면 이 염류배설 촉진작용은 혈압하강과 동시에 나타나는 renin-angiotensin system 및 교감신경의 활성도의 증가에 의하여서도 억제 되지 않는다. Ca²⁺ channel차단제 중 benzothiazepine 계인 diltiazem(Gilman 등, 1991)은 일정압으로 관류시킴으로써 신장에서 혈류를 증가(Ishikawa 등, 1998)시킴이 알려져있는가 하면 사구체여과율이나 신혈류에 별다른 변화없이 뇨량과 뇨중 전해질 배설량이 증가한다는 주장도 있다(Funyu 등, 1981). 또한 diltiazem은 사람의 뇨중에서의 renin의 활성도 증가와 관류 신장에서의 renin 분비증가가 알려져 있다(Kinoshita 등, 1979). Diltiazem은 개의 정맥과 경동맥내 투여시 항이뇨작용을 나타내는가 하면 한쪽 신동맥내에 투여 하는 경우, 투여신에 한한 뚜렷한 이뇨작용이 나타나며 이런 현상들 중 항이뇨작용은 중추를 통하여, 이뇨작용은 신장에서의

직접적인 작용에 의하여 나타나는 것으로 보고 되어 있다(임광남, 1992). 중추성인 경우 신경성 경로와 체액성 경우를 생각할 수 있고 신장내에서의 작용도 신경을 통하는 경우와 그렇지 않는 경우를 생각할 수 있다. 따라서 이러한 점들을 분명히 하기 위하여 개를 이용한 본 실험에서는 신장에 많이 분포되어 있으면서 신장 기능에 중요한 역할을 하는 신신경(Barton 등, 1972; Slick 등, 1974)을 제거한 상태에서의 diltiazem 신장작용을 검토코저 하였다.

실험방법

재료

사용약물은 diltiazem HCl(Sigma, U.S.A), creatinine anhydrous(Sigma, U.S.A), P-aminohippuric acid(PAH Sigma, U.S.A), pentobarbital sodium(Entobar® 한림제약), phenol(Ishisu, Japan) 등이며 pentobarbital sodium은 Entobar 주사제를 그대로 사용하였으나 다른 약물들은 0.9% saline에 용해시켜 사용하였다. 사용기기는 spectrophotometer(coleman, U.S.A), flame photome-

* To whom correspondence should be addressed.

ter, osmometer, peristaltic pump(Tokyo Rikakikai, Japan), infusion pump(Harvard, U.S.A), physiography (Grass, U.S.A), centrifuse(Kokusan Ensinki, Japan) 등이었다. 실험동물은 체중 9.0~16.0 kg의 자웅잡견을 사용하였다.

방법

실험 동물은 실험전일 절식시켰으나 물은 자유로히 취하도록 하였다. 마취는 pentobarbital sodium을 35.0 mg/kg 비율로 정맥내 투여 하여 시행 하였으며 필요에 따라 추가투여하였다. 개는 동물고정대에 배위로 고정된 후 호흡을 용이하게 하기 위하여 endotracheal tube를 기도내에 삽입 고정하였으며 정맥내에 주입액과 약물의 주입은 각각 peristaltic pump와 infusion pump를 이용하였고 앞다리 정맥을 통하여 하였다. 집뇨는 마취된 개를 정중절개하여 개복하고 양측수뇨관에 삽입고정한 polyethylene관(P.E.)을 통하여 실행하였다. 한쪽 신동맥내의 약물투여는 양측수뇨관에 polyethylene관을 삽입고정하여 뇨를 따로따로 모으도록 한 후 개를 측좌위로 재고정하고 측절개하여 좌측신동맥을 노출시켜 구상으로 구부린 23 gauge 주사침을 polyethylene관으로 Harvard

infusion-pump와 연결 한다음 신동맥내에 천자 하여 18 ml/hr의 속도로 생리식염액을 연결 주입하여 주사침이 막히지 않도록 하였다가 필요한 양의 약물을 생리식염수에 용해시킨 약액과 교환하여 주입하였다. 경동맥내에 약물의 투여는 경부를 절개하여 경동맥을 노출 시킨후 신동맥내 약물을 주입할 때와 같이 구상의 주사침을 경동맥내에 천자하여 12.0 ml/hr의 속도로 생리식염수를 계속 주입하여 주사침을 막히지 않도록 하였다가 약액과 교환하여 주입하는 방법으로 하였다. 신신경의 제거는 Elsa 등의 방법(Elsa 등, 1975)에 따라 좌측절개로 좌측 신동맥을 노출시킨 후 pedicle주위의 조직을 분리한 다음 육안으로 관찰할 수 있는 신경을 전부 제거하고 신동맥의 얇은막(aventitia)을 완전히 벗기고 무수 alcohol에 용해시킨 10% phenol을 흠뻑 적신 탈지면으로 신동맥 주위를 약 20분간 피복 함으로써 신신경을 제거 하였다. 10% alcoholic phenol용액을 적신 탈지면으로 피복이 끝난 후에는 생리식염수로 신장 pedicle주위를 여러번 세척 하였다. 신경제거 직후에는 신동맥의 지나친 경축때문에 뇨량 감소현상이 나타나는데 일정 시간 후에는 정상 상태로 회복된다. 그러나 일정시간 후에도 정상으로 되지

Table I. Effect of renal denervation on renal action of diltiazem (5.0 μ g/kg/min) infused into vein in dog

Times Parameters	Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'
Vol(ml/min)	E 1.77±0.19	2.23±0.30*	2.39±0.36*	2.36±0.39*
	C 1.28±0.28	1.34±0.38	1.37±0.44	1.40±0.45
GFR(ml/min)	E 25.5±0.60	26.5±1.84	27.2±1.89	27.5±0.95
	C 24.2±1.21	24.5±0.72	25.9±0.53	24.6±0.51
RPF(ml/min)	E 66.1±3.84	71.2±4.66	68.1±5.05	72.8±6.02*
	C 61.1±2.82	63.2±1.11	61.4±1.92	63.6±0.29
C _{osm} (ml/min)	E 1.94±0.32	2.33±0.44*	2.53±0.45*	2.59±0.44*
	C 1.41±0.24	1.48±0.32	1.55±0.38	1.62±0.40
C _{H₂O} (ml/min)	E -0.17±0.15	-0.11±0.19	-0.14±0.20	-0.23±0.20
	C -0.14±0.11	-0.15±0.13	-0.19±0.13	-0.22±0.14
E _{Na} (μ Eq/min)	E 213.9±19.15	266.0±25.52*	303.2±24.51*	308.6±24.72*
	C 174.0±23.59	155.7±17.55	182.0±26.39	190.3±27.65
R _{Na} (%)	E 94.6±0.71	93.5±0.87*	92.7±0.75*	92.6±0.81*
	C 95.6±1.01	95.3±1.35	95.2±1.48	94.8±1.57
E _K (μ Eq/min)	E 33.2±4.27	40.0±5.47*	42.9±5.36*	44.3±5.53*
	C 23.6±4.22	26.8±6.15	28.0±7.34	29.4±7.50
R _K (%)	E 73.9±2.97	69.7±3.59*	68.1±3.58*	67.4±3.77*
	C 79.4±4.25	78.0±5.39	77.9±6.11	75.7±6.39
K/Na(%)	E 17.0±1.88	16.1±1.78	14.6±1.15	14.7±0.83
	C 18.4±2.43	17.4±2.20	16.5±1.51	16.7±1.03

Mean±S.E. from 6 experiments. Abbreviations: Vol=urine flow rate. GFR and RPF=gromerular filtration rate and renal plasma flow measured by clearance of creatinine and P-aminohippuric acid, resp. Cosm and C_{H₂O}=clearances of osmotic substances and free water, resp. E_{Na} and E_K=excretory rates of sodium and potassuim in urine, resp. R_{Na} and R_K=Reabsorption rateo of sodium and potassuim in the tubles. Denervation was performed by sectioning the visible nerves on the renal artery and sorrounding the renal artery with cotton drenched the 10% alcoholic phenol solution for 20 min. E: experimental denervation Kidney. C: control innervation Kidney. *Statistically significant difference by comparing with corresponding control values.

않는 동물은 실험에서 제외시켰다. Clearance물질인 creatinine과 PAH는 일정한 혈중농도에 일시에 도달하도록 초회량(creatinine=500 mg/kg, PAH=6 mg/kg)을 투여한 후 곧이어 뇨중에 배설되는 양만큼 주입액에 첨가하여 뇨중 농도가 일정하게 유지되도록 하였다. 매 clearance 중간에는 고동맥내에 삽입고정한 heparin-saline으로 채운 polyethylene관을 통하여 채혈하여 원심분리한 다음 분리한 혈청을 냉장고에 보관 하였다가 뇨와 함께 분석에 사용 하였다. 사구체여과율과 신혈류량은 각각 creatinine과 PAH의 clearance치로 측정하였다. 혈압의 변동은 고동맥에 pressure transducer를 연결하여 Physiography상에 항기하여 계속하였다. Clearance 물질인 creatinine과 PAH의 분석은 각각 Philips 방법과 (Phillips, 1944) Smith 등의 방법(Smith 등, 1945)에 준하였고, Na^+ 과 K^+ 은 flame photometer로 osmolarity는 osmometer로 정하였다. 통계적 유의성 검토는 대조치로부터의 변동을 Student's Paired "t" test(Snedecor와 Cochran, 1980)로 하였다.

실험결과

정맥내 Diltiazem의 신장작용에 대한 신신경제거의 영향

마취된 개를 정중절개하여 개복한 후 양측 수뇨관에 polyethylene관을 삽입고정하여 뇨를 따로따로 모을 수 있도록 한 다음 축절개하여 신동맥을 노출시킨 후 신동맥의 신경을 제거하고 일정시간 후 신장기능이 정상으로 회복되었을 때 그 회의 대조기 후 diltiazem을 정맥내에 주입 하면서 신신경절제 신장에서 나타나는 뇨량을 비롯한 신기능의 변화를 정상신장의 기능변화와 비교 검토하였다.

Table I은 diltiazem을 5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 를 정맥내로 주입하면서 신경제거신과 정상신의 기능변화를 관찰한 실험 6예를 종합하여 통계처리한 것이다. 여기에서 보던 실험신의 경우, 뇨량의 증가 현상이 뚜렷하게 나타났다. 그러나 대조신에서는 뇨량의 변화를 관찰 할 수 없었다. 실험신에서의 뇨량의 대조치는 $1.77 \pm 0.19(\text{mean} \pm \text{S.E.}) \text{ ml}/\text{min}$ 에서 diltiazem 주입개시 후 첫기에서 2.23 ± 0.30 , 두번째기에서 2.39 ± 0.36 , 세번째기에서 $2.36 \pm 0.39 \text{ ml}/\text{min}$ 로 증가 하였을 뿐 아니라 통계적 유의성도 나타내었다. 이때의 신기능변화를 보면 삼투물질의 제거율(Cosm)과 뇨중 Na^+ 과 K^+ 의 배설량(E_{Na} , E_{K})의 유의성인

Table II. Effect of renal denervation on renal action of diltiazem (15.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) infused into vein in dog

Times Parameters	Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'	30'~40'	
Vol(ml/min)	E	1.77±0.19	2.47±0.43*	2.54±0.46*	2.54±0.40*	2.48±0.38*
	C	1.28±0.28	1.27±0.40	1.22±0.41	1.04±0.37*	0.93±0.32*
GFR(ml/min)	E	25.5±1.60	27.3±1.35	27.8±1.93	27.6±1.65	28.2±1.46
	C	24.2±1.21	22.8±1.34	23.8±1.03	23.2±0.90	23.0±0.92
RPF(ml/min)	E	66.1±3.84	71.7±6.23*	69.8±3.32*	70.0±2.70*	69.4±3.48*
	C	61.1±2.82	55.2±2.97	55.1±2.60	55.7±1.14	54.5±0.48
C_{osm} (ml/min)	E	1.94±0.32	2.72±0.43*	2.92±0.46*	2.99±0.39*	2.95±0.38*
	C	1.41±0.24	1.48±0.39	1.51±0.39	1.34±0.35	1.25±0.34*
$C_{\text{H}_2\text{O}}$ (ml/min)	E	-0.17±0.15	-0.25±0.20	-0.38±0.19	-0.45±0.15	-0.49±0.10
	C	-0.14±0.11	-0.25±0.25	-0.29±0.08	-0.31±0.10*	-0.30±0.07*
E_{Na} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	E	213.9±19.25	338.3±25.64*	380.0±31.46*	401.3±24.81*	459.1±46.13*
	C	173.5±25.71	155.7±17.51	156.2±23.73*	153.7±27.11*	149.0±26.03*
R_{Na} (%)	E	94.6±0.71	91.8±0.92*	91.0±1.08*	90.4±1.15*	89.5±1.55*
	C	95.6±1.01	95.3±1.35	95.7±1.33	96.5±1.38*	96.9±1.34*
E_{K} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	E	33.0±4.27	45.6±5.79*	47.0±5.53*	47.3±5.22*	67.4±2.70*
	C	23.6±4.22	27.6±7.68	26.9±7.48	25.2±6.75	23.4±6.71
R_{K} (%)	E	73.9±2.97	66.6±3.53*	66.0±3.40*	65.8±2.74*	67.4±2.70*
	C	79.4±4.25	77.2±5.92	80.5±5.05	79.2±5.17	80.6±5.11
K/Na(%)	E	17.0±1.88	13.8±0.94	13.1±1.27	12.3±1.13	11.0±1.13
	C	18.4±2.43	17.4±1.16	16.8±1.29	18.4±1.91	18.1±1.51

Mean±S.E. from 6 experiments. Abbreviations: Vol=urine flow rate, GFR and RPF=glomerular filtration rate and renal plasma flow measured by clearance of creatinine and P-aminohippuric acid, resp. C_{osm} and $C_{\text{H}_2\text{O}}$ =clearances of osmotic substances and free water, resp. E_{Na} and E_{K} =excretory rates of sodium and potassium in urine, resp. R_{Na} and R_{K} =Reabsorption rate of sodium and potassium in the tubules. Denervation was performed by sectioning the visible nerves on the renal artery and surrounding the renal artery with cotton drenched the 10% alcoholic phenol solution for 20 min. E: experimental denervation Kidney. C: control innervation Kidney. *Statistically significant difference by comparing with corresponding control values.

Table III. Effect of diltiazem (15.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) infused into the vein on renal function in dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF (ml/min)	C_{osm} (ml/min)	$C_{\text{H}_2\text{O}}$ (ml/min)	E_{Na} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	R_{Na} (%)	E_{K} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	R_{K} (%)
0~10	2.20	60.4	138.4	3.54	-1.34	350.7	96.4	62.7	80.5
10~20	2.22	60.0	138.1	3.56	-1.34	339.7	96.6	62.8	81.0
Diltiazem 15.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ i.v.									
20~30	1.40	56.3	120.0	2.02	-0.82	199.4	97.6	45.2	83.9
30~40	1.40	60.1	133.2	2.16	-0.76	178.5	98.0	49.4	83.6
40~50	1.22	58.9	136.5	2.03	-0.81	155.6	98.2	39.0	86.8
50~60	1.25	57.4	136.6	1.91	-0.66	156.8	98.2	33.0	88.2

Data from Expt. No. 669. Mean \pm S.E. from 6 experiments. Abbreviations: Vol=urine flow rate. GFR and RPF=gromerular filtration rate and renal plasma flow measured by clearance of creatinine and P-aminohippuric acid, resp. C_{osm} and $C_{\text{H}_2\text{O}}$ =clearances of osmotic substances and free water, resp. E_{Na} and E_{K} =excretory rates of sodium and potassuim in urine, resp. R_{Na} and R_{K} =Reabsorption rateo of sodium and potassuim in the tubles. Denervation was performed by sectioning the visible nerves on the renal artery and surrounding the renal artery with cotton drenched the 10% alcoholic phenol solution for 20 min. E: experimental denervation Kidney. C: control innervation Kidney. *Statistically significant difference by comparing with corresponding control values.

증가와 신세뇨관에서의 Na^+ 과 K^+ 의 재흡수율 (R_{Na} , R_{K})의 유의성인 감소를 나타내었다. 그러나 대조신에서의 신기능 변화는 관찰할 수 없었다. 또한 대조치에서의 뇨량이 실험신의 경우가 많은 것은 신신경제거의 영향 때문이다.

Table II는 diltiazem의 투여량을 3배로 증량하여 실시한 실험 6예를 종합 처리 한것이다. 이 table에서 보면

실험신에서 뇨량의 경우 5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 시 보다는 뚜렷하게 증가하였음을 관찰할 수 있었다. 이때의 실험신의 신기능변화를 보면 신혈유량(RPF)과 삼투질제거율(C_{osm})이 증가 하였을뿐만 아니라 E_{Na} 와 E_{K} 도 증가하였으나 R_{Na} 와 R_{K} 는 감소하였다. 대조신에서는 뇨량의 감소가 나타났으며 이때 C_{osm} 과 $C_{\text{H}_2\text{O}}$, E_{Na} 의 감소가 동반 되었다. 또한 R_{Na} 의 증가도 나타났다. RPF는 감소의

Table IV. Effect of renal denervation on antidiuretic action of diltiazem (5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) infused into carotid artery in dog

Times Parameters	Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'
Vol(ml/min)	E 2.19 \pm 0.26	2.51 \pm 0.31	2.91 \pm 0.33*	3.02 \pm 0.39*
	C 1.54 \pm 0.37	1.64 \pm 0.44	1.63 \pm 0.45	1.55 \pm 0.44
GFR(ml/min)	E 27.6 \pm 2.56	29.6 \pm 2.71	29.8 \pm 2.75	30.3 \pm 2.50
	C 24.2 \pm 1.46	24.1 \pm 1.30	24.6 \pm 1.03	23.9 \pm 1.43
RPF(ml/min)	E 54.6 \pm 2.13	56.1 \pm 1.80	59.2 \pm 1.98*	57.9 \pm 1.74*
	C 58.0 \pm 4.17	54.1 \pm 3.18	58.7 \pm 3.34	55.3 \pm 4.87
C_{osm} (ml/min)	E 2.06 \pm 0.11	2.33 \pm 0.19	2.78 \pm 0.31*	2.89 \pm 0.32*
	C 1.36 \pm 0.22	1.51 \pm 0.28	1.60 \pm 0.29	1.54 \pm 0.31
$C_{\text{H}_2\text{O}}$ (ml/min)	E 0.15 \pm 0.24	0.19 \pm 0.32	0.13 \pm 0.28	0.13 \pm 0.24
	C 0.17 \pm 0.22	0.14 \pm 0.26	0.04 \pm 0.25	0.01 \pm 0.22
E_{Na} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	E 209.5 \pm 29.40	285.1 \pm 16.97	349.4 \pm 36.53*	374.6 \pm 41.98*
	C 190.3 \pm 32.14	169.5 \pm 44.07	178.2 \pm 46.25	180.6 \pm 48.22
R_{Na} (%)	E 94.7 \pm 0.83	93.4 \pm 0.60	91.9 \pm 1.01*	91.5 \pm 1.09*
	C 94.5 \pm 0.79	95.4 \pm 1.11	95.2 \pm 1.19	95.0 \pm 1.19
E_{K} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	E 27.1 \pm 2.90	34.1 \pm 4.33*	38.7 \pm 5.30*	40.8 \pm 4.95*
	C 18.0 \pm 1.91	23.4 \pm 1.90	27.0 \pm 2.12	27.7 \pm 3.61
R_{K} (%)	E 79.6 \pm 2.59	76.7 \pm 2.70	73.7 \pm 3.43*	73.0 \pm 2.77*
	C 83.1 \pm 1.50	80.4 \pm 1.95	77.8 \pm 2.71*	76.5 \pm 3.52

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Abbreviations: Vol=urine flow rate. GFR and RPF=gromerular filtration rate and renal plasma flow measured by clearance of creatinine and P-aminohippuric acid, resp. C_{osm} and $C_{\text{H}_2\text{O}}$ =clearances of osmotic substances and free water, resp. E_{Na} and E_{K} =excretory rates of sodium and potassuim in urine, resp. R_{Na} and R_{K} =Reabsorption rateo of sodium and potassuim in the tubles. Denervation was performed by sectioning the visible nerves on the renal artery and surrounding the renal artery with cotton drenched the 10% alcoholic phenol solution for 20 min. E: experimental denervation Kidney. C: control innervation Kidney. *Statistically significant difference by comparing with corresponding control values.

Table V. Effect of renal denervation on antidiuretic action of diltiazem (15.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) infused into carotid artery

Times Parameters	Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'	30'~40'	
Vol(ml/min)	E	2.19±0.26	3.37±0.49*	3.51±0.52*	3.33±0.55*	3.19±0.54*
	C	1.54±0.18	1.52±0.43	1.36±0.14*	1.19±0.13*	1.10±0.14*
GFR(ml/min)	E	27.6±2.56	30.8±2.58	30.1±2.27	30.2±2.33	31.1±2.70
	C	24.2±2.56	25.6±2.09	24.1±1.48	22.1±2.32	22.3±2.00
RPF(ml/min)	E	54.6±2.13	60.2±2.32*	61.3±2.47*	62.4±2.90*	63.5±4.34*
	C	58.0±4.17	61.4±3.80	51.4±3.68*	50.4±6.01*	50.3±6.63*
C _{osm} (ml/min)	E	2.06±0.11	3.26±0.47*	3.51±0.49*	3.52±0.43*	3.53±0.46*
	C	1.36±0.23	1.61±0.28	1.49±0.36	1.41±0.41	1.41±0.42
C _{H₂O} (ml/min)	E	0.15±0.24	0.10±0.25	0.00±0.22	0.19±0.20	0.34±0.20
	C	0.17±0.22	-0.09±0.21	-0.14±0.17*	-0.22±0.14*	-0.32±0.10*
E _{Na} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	E	209.5±29.40	428.3±60.11*	470.5±65.14*	463.8±67.25*	478.6±71.01*
	C	190.3±16.07	181.0±24.47	166.1±26.20*	151.9±27.72*	155.1±27.35*
R _{Na} (%)	E	94.7±0.83	90.5±1.36*	89.3±0.55*	89.6±1.47*	89.5±1.61*
	C	94.5±0.79	95.0±1.28	95.4±1.38*	95.9±1.38*	95.8±1.34*
E _K ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	E	27.1±2.90	45.8±5.96*	49.3±6.68*	50.6±7.81*	50.0±8.15*
	C	18.1±1.91	31.2±3.97*	28.4±5.39*	25.9±5.76*	24.7±5.40*
R _K (%)	E	79.6±2.59	70.2±3.18*	67.5±3.34*	66.9±4.11*	68.1±4.42*
	C	83.1±1.50	74.6±4.45*	75.7±5.46*	76.9±5.10*	78.0±4.44*

Mean±S.E. from 6 experiments. Abbreviations: Vol=urine flow rate. GFR and RPF=gromerular filtration rate and renal plasma flow measured by clearance of creatinine and P-aminohippuric acid, resp. Cosm and C_{H₂O}=clearances of osmotic substances and free water, resp. E_{Na} and E_K=excretory rates of sodium and potassium in urine, resp. R_{Na} and R_K=Reabsorption rate of sodium and potassium in the tubules. Denervation was performed by sectioning the visible nerves on the renal artery and surrounding the renal artery with cotton drenched the 10% alcoholic phenol solution for 20 min. E: experimental denervation Kidney. C: control innervation Kidney. *Statistically significant difference by comparing with corresponding control values.

Table VI. Effect of diltiazem infused into carotid artery on renal action in dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF	C _{osm} (ml/min)	C _{H₂O} (ml/min)	E _{Na} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	R _{Na} (%)	E _K ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	R _K (%)
0~10	3.64	49.5	117.7	4.39	-0.75	618.8	91.7	66.6	73.1
10~20	3.65	48.8	116.4	4.72	-1.07	636.2	91.3	65.7	73.1
Diltiazem, 5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. into carotid artery									
20~30	3.45	50.6	114.7	4.50	-1.05	630.7	91.7	63.1	75.1
30~40	3.45	49.0	114.0	4.56	-1.11	630.7	91.4	64.9	73.5
40~50	3.40	47.8	106.3	4.66	-1.26	642.9	91.0	64.6	73.0
Diltiazem, 15.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. into carotid artery									
50~60	3.05	47.5	108.7	4.36	-1.31	596.3	91.6	61.9	73.9
60~70	2.24	47.3	107.2	3.51	-1.27	457.0	93.6	54.9	76.8
70~80	1.42	42.9	102.9	2.54	-1.12	316.8	95.1	43.0	80.0
80~90	1.52	43.0	103.6	2.79	-1.27	345.6	95.2	48.6	79.6

Data from Expt No. 677. Mean±S.E. from 6 experiments. Abbreviations: Vol=urine flow rate. GFR and RPF=gromerular filtration rate and renal plasma flow measured by clearance of creatinine and P-aminohippuric acid, resp. Cosm and C_{H₂O}=clearances of osmotic substances and free water, resp. E_{Na} and E_K=excretory rates of sodium and potassium in urine, resp. R_{Na} and R_K=Reabsorption rate of sodium and potassium in the tubules. Denervation was performed by sectioning the visible nerves on the renal artery and surrounding the renal artery with cotton drenched the 10% alcoholic phenol solution for 20 min. E: experimental denervation Kidney. C: control innervation Kidney. *Statistically significant difference by comparing with corresponding control values.

경향은 있었으나 유의적인 것은 아니었다.

Table III은 diltiazem 15.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 을 정상신만을 갖는 개의 정맥내에 주입 한 3예의 실험중 1예를 나타낸 것이다. 뇨량의 감소와 더불어 Cosm, E_{Na}과 E_K의 감소와

R_{Na}와 R_K의 증가를 나타내었다. 이런 현상은 Table II에서 나타난 대조신(innervation Kidney)에서 diltiazem에 의하여 나타난 신기능 변화와 유사한 현상이다.

경동맥내 Diltiazem의 신장작용에 대한 신신경제거의 영향

Table VII. Effect of renal denervation on diuretic action of diltiazem (1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) infused into a renal artery in dog

Times Parameters		Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'
Vol(ml/min)	E	2.50 \pm 0.20	3.63 \pm 0.41*	3.89 \pm 0.48*	3.57 \pm 0.48*
	C	2.19 \pm 0.24	2.05 \pm 0.22	2.03 \pm 0.19	1.91 \pm 0.17*
GFR(ml/min)	E	31.6 \pm 1.82	33.9 \pm 1.76	34.8 \pm 2.32	30.7 \pm 3.22
	C	35.4 \pm 1.28	37.0 \pm 1.42	37.8 \pm 1.50	38.0 \pm 0.40
RPF(ml/min)	E	78.4 \pm 1.95	93.9 \pm 4.95*	88.1 \pm 7.25*	74.1 \pm 3.72
	C	84.4 \pm 7.25	82.6 \pm 5.73	82.8 \pm 9.11	83.3 \pm 8.62
C _{osm} (ml/min)	E	2.30 \pm 0.28	3.27 \pm 0.45*	3.65 \pm 0.56*	3.41 \pm 0.50*
	C	2.06 \pm 0.16	2.19 \pm 0.15	2.08 \pm 0.06	2.23 \pm 0.12
C _{H₂O} (ml/min)	E	0.20 \pm 0.17	0.36 \pm 0.10	0.04 \pm 0.10	0.16 \pm 0.05
	C	0.13 \pm 1.19	-0.14 \pm 0.11*	-0.25 \pm 0.12*	-0.30 \pm 0.10*
E _{Na} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	E	237.1 \pm 40.39	375.7 \pm 60.13*	43.07 \pm 68.08*	395.3 \pm 73.9*
	C	208.7 \pm 16.07	213.9 \pm 5.14	218.6 \pm 13.28	235.6 \pm 7.36
R _{Na} (%)	E	95.2 \pm 0.68	92.7 \pm 0.98*	92.3 \pm 1.00*	92.8 \pm 0.90*
	C	96.3 \pm 0.37	96.1 \pm 0.19	95.8 \pm 0.20	95.8 \pm 0.09
E _K ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	E	34.4 \pm 3.93	42.1 \pm 3.92*	45.5 \pm 5.32*	46.3 \pm 5.84*
	C	32.5 \pm 3.03	33.4 \pm 3.39	34.9 \pm 2.98	35.8 \pm 3.64
R _K (%)	E	78.5 \pm 1.43	75.1 \pm 2.06*	74.2 \pm 1.70*	70.0 \pm 1.56*
	C	81.5 \pm 1.31	82.0 \pm 1.46	81.5 \pm 1.37	81.3 \pm 16.9

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Abbreviations: Vol=urine flow rate. GFR and RPF=glomerular filtration rate and renal plasma flow measured by clearance of creatinine and P-aminohippuric acid, resp. Cosm and C_{H₂O}=clearances of osmotic substances and free water, resp. E_{Na} and E_K=excretory rates of sodium and potassium in urine, resp. R_{Na} and R_K=Reabsorption rate of sodium and potassium in the tubules. Denervation was performed by sectioning the visible nerves on the renal artery and surrounding the renal artery with cotton drenched the 10% alcoholic phenol solution for 20 min. E: experimental denervation Kidney. C: control innervation Kidney. *Statistically significant difference by comparing with corresponding control values.

한쪽 신동맥을 노출시킨 후 그 주위의 신경을 제거한 일정시간 후 노량이 일정하게 유출 되었을때 경동맥내에 diltiazem을 주입하여 나타나는 신경제거신(실험신)의 기능 변화를 정상신(대조신)의 기능 변화와 비교검토하였다. 경동맥내 diltiazem을 주입하는 경우에는 정맥내에 diltiazem을 투여한 실험에서와 유사한 결과를 나타내었다. 다시 정리하면 실험신에서는 이노작용을 대조신에서는 항이노작용을 나타내었다.

Table IV는 diltiazem을 5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 로 경동맥내에 주입하면서 신경제거신과 정상신의 기능변화를 관찰한 실험 6예를 종합한 것이다. Table IV에서 나타난 바를 관찰하면 실험신에서의 노량은 대조신 2.19 \pm 0.26 ml/min에서, 첫번째기는 2.51 \pm 0.31 ml/min로 증가 하였으나 유의성은 없었으며 두번째기와 세번째기에서 각각 2.91 \pm 0.33과 3.02 \pm 0.39 ml/min로써 유의성인 증가를 나타내었다. 이때의 실험 신기능의 변화를 보면 RPF와 Cosm의 증대와 더불어 E_{Na}와 E_K도 증가 하였다. 이에 대하여 R_{Na}와 R_K는 감소 하였다. 그러나 대조신에서는 노량을 비롯한 유의성인 신기능 변화를 관찰할 수 없었다.

Table V는 diltiazem을 증량하여 15.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 로 한쪽 신신경을 제거한 경동맥내에 주입한 실험 6예를

종합처리한 것이다. 실험신에서의 노량은 diltiazem주입 후, 첫번째기부터 네번째기까지 각각 3.37 \pm 0.49, 3.51 \pm 0.52, 3.33 \pm 0.55와 3.19 \pm 0.54 ml/min이었으며 이는 대조치에 비하여 다같이 유의성인 증가였다. 이때의 실험신의 기능변화는 diltiazem 5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 를 경동맥내 주입 하였을 때와 같은 양상 즉, RPF, Cosm, E_{Na}와 E_K의 증가와 R_{Na}와 R_K의 감소가 나타났다. 나아가 대조신에서는 노량의 감소와 RPF와 C_{H₂O}의 감소가 나타났고 E_{Na}도 감소하였다. 이에대하여 R_{Na}는 증가하였으나 K⁺에 있어서는 E_K의 증가와 R_K의 감소를 나타내었다.

Table VI은 정상신만을 갖춘 개의 경동맥내에 diltiazem을 투여한 실험 3예중 한예를 나타낸 것이다. 노량의 감소와 더불어 GFR의 약간의 감소 RPF의 현저한 감소를 나타내었으며 또한 Cosm, E_{Na} 및 E_K의 감소와 R_{Na}와 R_K의 증가를 나타내었다. 이는 신경제거신과 정상신을 갖춘 개에서 diltiazem에 의하여 나타난 정상신의 기능 변화와 유사한 결과였다.

한쪽 신동맥내 Diltiazem의 신장작용에 대한 신신경제거의 영향

신경제거에 diltiazem을 주입하였을때 정상신의 신동맥내에 diltiazem을 주입하였을때와 같은 양상으로 이노작용을 나타내었으나 그작용 정도가 더욱 뚜렷하였다.

Table VIII. Effect of renal denervation on the diuretic action of diltiazem (3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) infused into a renal artery in dog

Times Parameters		Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'
Vol(ml/min)	E	2.50 \pm 0.20	4.92 \pm 0.55*	5.31 \pm 0.59*	5.04 \pm 0.53*
	C	2.19 \pm 0.24	1.94 \pm 0.12*	1.90 \pm 0.17*	1.68 \pm 0.21*
GFR(ml/min)	E	34.6 \pm 1.82	36.2 \pm 2.35	36.5 \pm 2.24	37.9 \pm 1.93
	C	35.4 \pm 1.28	36.7 \pm 0.66	35.9 \pm 0.48	37.6 \pm 0.39
RPF(ml/min)	E	78.4 \pm 1.95	91.5 \pm 3.43*	100.3 \pm 3.00*	106.8 \pm 5.42*
	C	84.4 \pm 7.25	87.6 \pm 6.14	83.7 \pm 5.65	87.0 \pm 7.61
C _{osm} (ml/min)	E	2.30 \pm 0.28	4.61 \pm 0.97*	5.30 \pm 1.14*	5.14 \pm 0.98*
	C	2.06 \pm 0.16	2.39 \pm 0.06	2.43 \pm 0.13	2.34 \pm 0.20
C _{H₂O} (ml/min)	E	0.20 \pm 0.17	0.31 \pm 0.17	0.01 \pm 0.11	-0.10 \pm 0.14*
	C	0.13 \pm 0.19	-0.45 \pm 0.09*	-0.32 \pm 0.20*	-0.67 \pm 0.08*
E _{Na} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	E	237.1 \pm 40.39	584.7 \pm 58.40*	676.4 \pm 75.16*	654.0 \pm 52.59*
	C	208.7 \pm 16.07	264.9 \pm 6.97	274.3 \pm 10.74	250.1 \pm 18.85
R _{Na} (%)	E	95.2 \pm 0.68	89.9 \pm 2.15*	88.4 \pm 2.40*	89.1 \pm 2.11*
	C	96.3 \pm 0.37	95.2 \pm 0.19	94.9 \pm 0.28	95.5 \pm 0.36
E _K ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	E	34.3 \pm 3.93	53.5 \pm 7.47*	54.7 \pm 7.17*	54.8 \pm 6.46*
	C	32.5 \pm 3.03	37.5 \pm 2.78	36.8 \pm 2.62	35.2 \pm 2.92
R _K (%)	E	78.5 \pm 1.43	71.0 \pm 3.04*	70.6 \pm 2.77*	71.6 \pm 2.13*
	C	81.5 \pm 1.31	79.4 \pm 1.97	79.4 \pm 1.75	81.2 \pm 1.34

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Abbreviations: Vol=urine flow rate. GFR and RPF=gromerular filtration rate and renal plasma flow measured by clearance of creatinine and P-aminohippuric acid, resp. Cosm and C_{H₂O}=clearances of osmotic substances and free water, resp. E_{Na} and E_K=excretory rates of sodium and potassium in urine, resp. R_{Na} and R_K=Reabsorption rate of sodium and potassium in the tubules. Denervation was performed by sectioning the visible nerves on the renal artery and surrounding the renal artery with cotton drenched the 10% alcoholic phenol solution for 20 min. E: experimental denervation Kidney. C: control innervation Kidney. *Statistically significant difference by comparing with corresponding control values.

Table VII은 한쪽 신신경을 제거하고 바로 그 실험동물에 diltiazem을 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 로 주입하면서 뇨량과 더불어 신장기능의 변화를 관찰한 실험 6예를 종합한 것이다. 실험실에서 뇨량을보면 대조치 2.50 \pm 0.20 ml/min에서 diltiazem 후 첫번째 두번째 및 세번째에서 각각 3.63 \pm 0.41, 3.89 \pm 0.48과 3.57 \pm 0.48 ml/min로 증대되었으며 이는 다같이 통계적 유의성을 나타내었다. 이때의 신기능의 변화는 RPF와 Cosm 및 E_{Na}와 E_K의 증가하였으나 C_{H₂O}의 변화는 발견할 수 없었다. 또한 대조신에의 신기능 변화는 나타나지 않았다.

Table VIII은 신경제거시의 경동맥내에 diltiazem을 증량하여 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 로 주입한 실험 6예를 종합하여 통계처리한 것이다. Table VIII에서는 Table VII에서 나타난 뇨량의 증가현상 및 다른 더욱 뚜렷한 뇨량 증가가 나타났다. 2.50 \pm 0.20 ml/min의 대조치에 비하여 4.92 \pm 0.55, 5.31 \pm 0.59와 5.04 \pm 0.53 ml/min의 증가를 나타 내었으며 이때의 신기능 변화를 보면 RPF의 유의성인 증가가 나타났을 뿐 아니라 Cosm와 E_{Na} 및 E_K가 증가하였다. 이에따라 R_{Na}와 R_K는 감소하였다. 그러나 C_{H₂O}는 초기에는 거의 변화가 없거나 후기에 약간 감소하였다. 대조신에서는 뇨량의 감소와 더불어 C_{H₂O}의 감

소현상이 나타났다.

Fig. 1은 diltiazem 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 을 정상신의 실험동물 내에 주입하였을 때와 신경제거신의 실험동물내에 주입하였을 때 나타난 각각의 신장기능의 변화를 백분율로 표시하여 비교한 것이다. 먼저 뇨량을 비교하면 정상신에서는 diltiazem후 첫기에선 163.1 \pm 15.15%이며 두번째기에선 161.5 \pm 15.21% 세번째기에선 147.0 \pm 13.85% 인데 비하여 신경제거신에서 각각 196.8 \pm 18.52%, 214.4 \pm 23.22와 201.6 \pm 20.33%로서 정상신에 비해 훨씬 증가된 이뇨작용을 나타 내었다. GFR이 정상신은 108.0 \pm 10.72, 110.1 \pm 10.31와 106.9 \pm 10.72%이고 신경제거신에서는 114.6 \pm 11.32, 115.5 \pm 11.21, 119.9 \pm 10.98%로 그 차이에 유의성은 없으나 신경제거신의 것에서 더욱 증가하는 경향이였다. 특히 E_{Na}의 경우 신경제거신에서 246.6 \pm 22.46, 285.3 \pm 25.53과 275.8 \pm 25.55%인데 비하여 정상신에선 204.8 \pm 19.85, 211.3 \pm 21.31, 202.9 \pm 20.19%로 나타났다. E_K도 비슷하게 신경제거신에서 뚜렷하였다.

고 찰

Diltiazem을 개의 정맥내 또는 경동맥 투여시 항이뇨

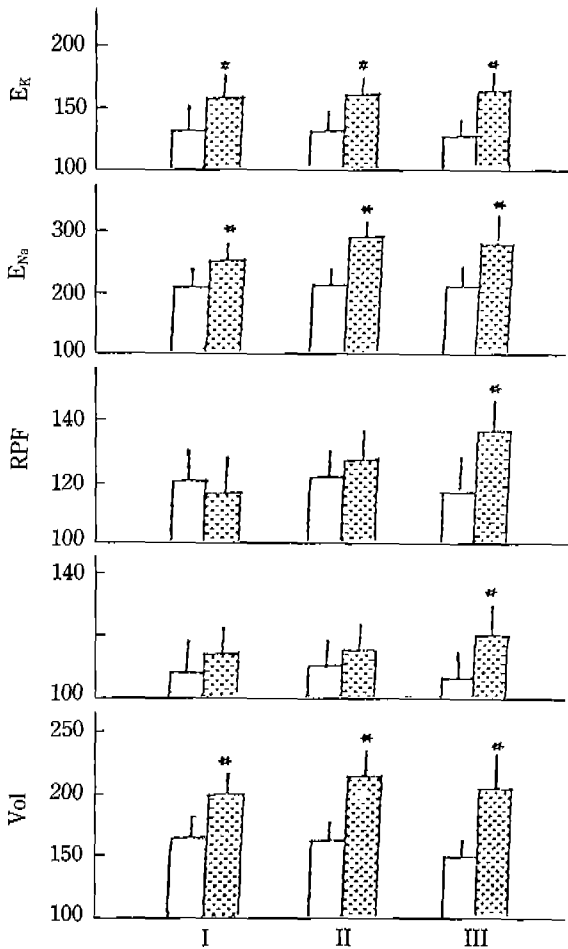


Fig. 1. Comparison of percentage changes of renal function by diltiazem infused into the renal artery of innervation and denervation experimental kidney. resp. White columns indicate the percentage changes by diltiazem infused into the renal artery of innervation group, dotted columns the denervation group. I, II, and III exhibit the 1st, 2nd, and 3th periods after diltiazem.
*Statistically significant difference by comparing the percentage changes rates among innervation and denervation group. Legends as in Table I.

작용이, 신동맥내 투여시에 이노작용이 나타나는 것에 대한 신신경제거의 영향을 관찰하였다. 신신경제거는 정맥 또는 경동맥내의 diltiazem의 항이노작용을 이노작용으로 반전시켰으며 신동맥내 diltiazem의 이노작용을 더욱 강화시켰다. 신신경제거 후 정맥 또는 경동맥내의 diltiazem에 의한 이노작용 기전은 diltiazem은 신동맥내 투여시의 이노 작용과 더불어 나타나는 기전과 동일하였다. 뇨량의 증가와 더불어 신혈류량 (RPF)가 증가하였다. 사구체 여과율은 별 변화 없었으며 뇨중 Na^+ 과 K^+ 의 배설량(E_{Na} , E_K)의 증가와 신세뇨관에서의 Na^+ 과 K^+ 의 재흡수율(R_{Na} , R_K)의 감소를 나타내었다. Diltiazem을 정맥내나 경동맥내에 투여시의 항이노작용을 중

추적인 것으로 간주(임광남, 1992)할 때 증추를 통한 신장작용은 내인성물질이나 신경을 통하여 나타날 수있다. 그러나 본 실험에서는 신신경을 절제 함으로써 이 노작용으로 반전 되었기 때문에 diltiazem의 항이노작용이 내인성물질을 통한 가능성을 배제할 수있다. 신장내 분포된 신경은 부교감신경이 어느정도 있으나 신경의 대부분은 교감신경임이 알려져 있다(Pitts, 1968, Slick 등, 1975). 개의 신장에서는 α -adrenergic stimulation이 low frequency로 전기자극하면 신세뇨관 특히 근위세뇨관에서 peritubular capillary starling force를 통해서가 아니라 근위세뇨관에서의 직접작용에 의하여 Na^+ 재흡수를 증가시킴이 이미 알려진 사실이다(Slick 등, 1975; Bello-Reuss 등, 1976). 또한 개(Nomura 등, 1977)나 흰쥐(Elsa 등, 1975; Bello-Reuss 등, 1977)에서 신장신경을 제거하면 GFR나 RPF의 변화없이 근위세뇨관에서의 E_{Na} 의 증가에 의하여 뇨량이 현저히 증가한다. 이때 GFR나 RPF의 변화없이 근위세뇨관에서의 Na^+ 배설량의 증가가 뚜렷하다. 그러나 원위세뇨관이나 Henle's loop에서는 오히려 보상적으로 Na^+ 재흡수가 증가하는 것으로 보고되고 있다. 또한 개의 신장내에 교감신경의 α 흥분제인 norepinephrine을 주입하는 경우, RPF의 감소와 여과율($FF = GFR/RPF \times 100$)의 증가를 나타내고 신세뇨관에서의 직접적인 작용에 의하여 원위세뇨관이 아닌 근위세뇨관에서의 Na^+ 재흡수율을 촉진시킴이 알려져 있다(Gill 등, 1972). Diltiazem의 항이노작용이 근위세뇨관에서의 Na^+ 재흡수촉진에 의한 E_{Na} 감소에 따른것 이라면 즉 교감신경을 흥분시켜 야기되는 것이라면 E_{Na} 의 감소와 R_{Na} 의 증가와 동시에 감소 되어야 한다. 그러나 본 실험에서는 E_{Na} 가 감소, R_{Na} 증가 및 $Cosm$ 의 감소는 나타냈으며 C_{H_2O} 는 불변하거나 유의성은 없으나 감소하는 경향을 나타내었다. 따라서 diltiazem의 항이노작용이 증추적으로 신경을 통한 작용임에는 확실하나 주로 근위세뇨관에서 작용하는 교감신경만을 통한 것으로는 간주할 수가 없다. 신경제거 후 정맥내 또는 경동맥내의 diltiazem에 의한 이노작용의 기전은 diltiazem을 신동맥내 투여할때의 이노작용 기전과 동일하였다. 즉 이노 작용과 더불어 RPF, $Cosm$, E_{Na} 와 E_K 의 증가와 R_{Na} 와 R_K 의 감소현상이다. 이 결과를 토대로 신세뇨관내의 작용점을 검토하였을때 원위부로 생각되며(Suki 등, 1965) 나아가 사구체에서 vas efference의 확장도 관여하는 것이다(Suh, 1966). 신경제거신의 동맥내 diltiazem의 이노작용이 신경이 있는 정상신의 동맥내 diltiazem의 이노작용보다 더욱 현저하게 나타난 것은 diltiazem의 항이노작용을 매개하는 신경이 제거된 결과에서 비롯되는 것으로 생각된다.

결 론

Diltiazem을 개의 정맥내 또는 경동맥내 투여시엔 항

이노작용이, 신동맥내에 투여시엔 이노작용이 나타나는 것에 대한 신신경절제의 영향을 관찰하였다. 신신경제거는 정맥내 또는 경동맥내 diltiazem의 항이노작용을 이노작용으로 반전시켰으며 신동맥내 diltiazem의 이노작용을 더욱 강화시켰다. 신신경제거 후 정맥내 또는 경동맥내에 diltiazem의 이노작용시 신기능변화는 신혈류량의 증가와 더불어 삼투질제저울 및 뇨중 Na^+ 과 K^+ 배설량의 증가와 신세뇨관에서의 Na^+ 과 K^+ 재흡수율의 감소였다. 이상의 결과로 보아 diltiazem의 항이노작용은 내인성물질에 의한 것이 아니고 중추신경계에 의하여 매개되며, 이노작용은 신장의 직접작용에 의하는 것으로 사료된다.

참고문헌

- Barton, L.J., LacKner, L.H., Rector, F.C., JR. and Seldin, D. W. (1972). The effect of volume expansion on sodium reabsorption in the diluting segment of the dog Kidney. *Kidney Intern.* **1**, 19-26.
- 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), F26-32.
- Bello-Reuss, E., Trevino, D.U. and Gottschalk, C.W. (1976). Effect of sympathetic renal nerve stimulation on proximal water and sodium reabsorption. *J. Clin. Invest.* **57**, 1104-1114.
- Chaignon, M., Bellet, M., Lucsko, M., Rapoud, C. and Guedon, J. (1988). Natriuretic and renal hemodynamic effects of nicardipine in essential hypertension. *Kidney Int.* **34**, S184-S186.
- Elsa, B.R., Romulo, E.C., Enriqcee, P.M., Robert, A. M. and Carl, W.G. (1975). Effects of acute unilateral renal denervation in the rat. *J. Clin. Invest.* **56**, 208-212.
- Funyu, T., Nigawara, K., Ohno, K., Hamada, W. and Yagihashi, Y. (1981). Effects of benzothiazepine derivative (CRD-401) on blood pressure, excretion of electrolytes and plasma renin activity. *Clin. Ther.* **3**, 456-466.
- Garthoff, B., Kazda, S., Knorr, A. and Thomas, G. (1987). Factors involved in the antihypertensive action of calcium antagonists. *Hypertension* **5**, Suppl 1, S24-S31.
- Giebisch, G. GucKian, V.A. Klein-Robbenharr, G. and Klein-Robbenharr, M.T. (1987). Renal clearance and micro-puncture studies of nisoldipine effects in spontaneously hypertensive rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **9**, Suppl. 1, S24-S31.
- 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.
- Gilman, A.G., Rall, T.W., Nies, A.S. and Taylor, P. (1991). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th ed. Pergamon Press, New York, p. 774.
- Ishikawa, H. Mat sushima, M., Matsui, H, Honjo, A., Hayash: M. Shindo, T., Morifuji, T and okabayashi, M. (1978). Effects of diltiazem hydrochloride (CRD-401) on renal hemodynamics of dogs, *Arzneim-Forsch/Drug Res.* **28**, 402-406.
- Johns, E.J. (1988). A study of the action of amlodipine on adrenergically regulated sodium handling by the Kidney in normotensive and hypertensive rats. *Br. J. Pharmacol.* **93**, 561-568.
- Kinoshita, M., Kusukawa, R., Shimono, Y., Motomura, M., Tomonaga, G. and Hoshino, T. (1979). The effect of diltiazem hydrochloride upon sodium diuresis and renal function in chronic congestive heart failure. *Arzneim-Forsch/Drug Res.* **29**, 676-681.
- 임광남 : 개의 신장기능에 미치는 diltiazem의 영향, 1992년도 조선대학교 대학원 약학과 석사학위신청논문.
- Narita, H., Murata, S., Yabana, H., Kikkawa, K., Sugawara, Y., Akimoto, Y. and Nagao, T. (1988). Long lasting hypertensive and antihypertensive effects of a new 1,5-benzothiazepine calcium antagonist in hypertensive rats and renal hypertensive dogs. *Drug Res.* **38**, 515-520.
- Nomura, G., Takabatake, T., Arai, S., Unv, D., Shimao, M. and Hattori, N. (1977). Effect of acute unilateral renal denervation on tubular sodium reabsorption in dog. *Am. J. Physiol.* **232**(1) F16-25.
- Phillips, R.A. (1944). In *Quantitative Clinical Chemistry, Vol. 2, Methods*, (J.P. Peters and D.D. van Slyke, Eds.) Williams and Wilkins, Baltimore.
- Pitts, R.T. (1968). *Physiology of the Kidney and Body Fluids*, Chicago, Yearbook Medical Publ. p. 150.
- Slick, G.L., Agilera, A.J., Zambrack, E.J., DiBona, G.F. and Kaloyanides, G.F. (1975). Renal neuroadrenergic transmission. *Am. J. Physiol.* **229**, 60-68.
- Slick, G.L. DiBona, G.F. and Kaloyanides, G.J. (1974). Renal sympathetic nerve activity in sodium retention of acute caval constriction. *Am. J. Physiol.* **226**, 925-932.
- Smith, H.W., FinKelstein, N., Aliminosa, U., 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.* **24**, 388-398.
- Smith, S.A., Rafiqi, E.I., Gardener, E.G., Young, M.A. and Littler, W.A. (1987). Renal effects of nicardipine in essential hypertension: Differences between acute and chronic therapy. *J. Hypertens.* **5**, 693-697.
- Snedecor, D.W. and Cochran, W.G. (1980). *Statistical Methods*, Iowa State Univ. Press, 7th ed.
- Suh, B.C. (1966). Action of serotonin on the renal function in the dog. *Korean, J. Pharmacol.* **2**, 13-17.
- Suki, W., Rector, F.C., JR. and Seldin, D.W. (1965). The site for action of furosemide and other sulfonamide diuretics in the dog. *J. Clin. Invest.* **144**, 1458-1469.