

## ATP- 의존성 $K^+$ Channel 차단제인 Glibenclamide의 중추적 이뇨작용에 대한 신장 신경제거와 Cromakalim의 영향

고석태<sup>#</sup> · 임광남 · 정경희

조선대학교 약학대학  
(Received July 25, 1999)

### Effects of Renal Denervation and Cromakalim on Central Diuretic Action of Glibenclamide, an ATP-dependent $K^+$ Channel Blocker, in Dogs

Suk-Tai Ko<sup>#</sup>, Kwang-Nam Yim and Kuong-Hee Chung  
College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju, 501-759, Korea

**Abstract** — This study was performed to investigate the effect of renal denervation and cromakalim, a  $K^+$  channel opener, on central diuretic action of glibenclamide, an ATP-dependent  $K^+$  channel blocker, in dog. Diuretic action of glibenclamide administered into the vein was weakened markedly by renal denervation and pretreatment of cromakalim. Above results suggest that central diuretic action of glibenclamide is mediated by renal nerves and  $K^+$  channel localized in kidney.

**Keywords** □ Glibenclamide, central diuretic action, renal denervation, cromakalim, dog.

$K^+$  channel 차단제로 알려진 glibenclamide<sup>1~4)</sup>는 insulin 비의존성 당뇨병 치료약물로 사용되고 있다.<sup>4,5)</sup>  $K^+$  channel은 심근계에서 많은 역할을 함이 알려져 있을 뿐 아니라 성질이 다른 많은 ATP-sensitive  $K^+$  channel이 포유 및 양서류 동물의 신장의 상피 세포 내에서도 확인되었다.<sup>6)</sup> 특히, 포유동물 신장에서는  $Na^+$  재흡수에 관여하는 Henle's loop의 상행각과  $K^+$  분비의 주된 부위인 피질의 집합관 세포에 존재함이 알려져 있다.<sup>1)</sup> 나아가 glibenclamide를 개의 정맥내 투여하였을 때 뇨량의 증가현상이 나타났으며 한쪽 신동맥에 투여하는 경우에 양쪽 신장에 다 같이 이뇨작용을 나타냈을 뿐 아니라 glibenclamide를 경동맥내에 투여하였을 때에는 정맥내 투여시 작용이 나타나지 않는 아주 적은 양에서도 뚜렷한 이뇨작용을 나타내는 점등을 고려하여 glibenclamide는 개에서 중추를 통한 이뇨작용을 나타내는 것으로 고려된다고 결론하였다.<sup>7)</sup>

이러한 glibenclamide의 중추적 이뇨작용이  $K^+$  channel과 관련된 것인지 그렇지 않으면 다른 기전에 의한 것인가를 규명하기 위해 이 실험을 시행하였다.

#### 실험방법

**재료** - 사용약물은 glibenclamide (RBI, USA), cromakalim (Sigma, USA), creatinine anhydrous (Sigma, USA), P-aminohippuric acid (Sigma, USA), pentobarbital sodium (Entobar<sup>®</sup>한림제약) 등이며 pentobarbital sodium은 주사제인 Entobar<sup>®</sup>을 그대로 사용하였고 glibenclamide는 Quast 등<sup>3)</sup>의 방법에 따라 1N NaCl 0.6 ml, ethanol 1.0 ml, polyethyleneglycol 400 1.0 ml, H<sub>2</sub>O 0.4 ml(total 3.0 ml)에 glibenclamide 30.0 mg을 용해시켜 사용하였으며 cromakalim은 Taylor, S. G. 등<sup>8)</sup> 방법을 보안 수정하여 DMSO (Dimethyl sulfoxide) 1 drop을 cromakalim 극소량에 적하하여 용해시킨 후 0.9% saline으로 희석시켜 사용하였다. Glibenclamide와 cromakalim을 사

<sup>#</sup> 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 062-230-6368 (팩스) 062-234-3016

용 직전에 각각의 용매에 용해시켰으며 기타 약물은 0.9% saline에 용해시켜 사용하였다.

사용기기는 spectrophotometer (Shimadzu, Japan), flame photometer (Ciba-Corning, England), osmometer (Aadvanced, USA), peristaltic pump (Tokyo Rikakikai, Japan), infusion pump (KD Scientific, USA), physiograph (Grass, USA), centrifuge (Vision Scientific, Korea), thermoregulating apparatus (Fine Science Tools, USA) 등이며 실험동물은 체중 10~13 kg의 잡견을 암수 구별없이 사용하였다.

**방법** - 실험동물인 개는 실험 전날부터 단식 시켰으나 물은 자유로이 취하도록 하였다. 마취는 pentobarbital sodium을 35.0 mg/kg, i.v.로 투여하고 필요에 따라 추가 투여하였다. 마취된 개는 동물 고정대에 背位로 고정하고 호흡을 용이하게 하기 위하여 기도내에 endotracheal tube를 삽입 고정하였다. 주입액의 주입과 정맥내의 약물 투여는 상지 정맥내에 peristaltic pump를 이용하여 주입하고, 집뇨는 배위로 고정된 개를 정중 절개로 개복한 다음 방광을 노출시켜 양측

수뇨관에 적당한 크기의 polyethylene관 (PE관)을 삽입 고정하여 10분 간격으로 시행하였다. 한쪽 신동맥내의 약물 투여는 양측 수뇨관에 PE관을 삽입 고정하여 뇨를 따로 모으도록 한 다음 개를 측좌위로 재고정하고 좌측 절개로 좌측 신동맥을 노출시켜 낚시모양으로 구부린 23 gauge 주사침을 PE관으로 infusion pump와 연결한 다음 신동맥내로 穿刺하여 12 ml/hr의 속도로 생리 식염액을 계속 주입하여 주사침이 막히지 않도록 하였다가 약액과 교환하여 주입하거나 주사기를 이용하여 bolus로 주사하였다.

한쪽 신장의 신경제거는 Elsa 등의 방법<sup>9)</sup>에 따라 한쪽 신동맥내 약물 투여시처럼 좌측 신동맥을 노출시킨 후 신장 pedicle 주위의 조직을 분리한 다음 육안으로 볼 수 있는 모든 신경을 절단하고 얇은 막(adventitia)을 완전히 벗긴 후 무수 알콜로 만든 10% alcoholic phenol 용액을 흠뻑 적신 탈지면으로 신동맥의 주위를 약 20분 동안 피복하여 신장 신경의 기능을 제거하였다. 10% alcoholic phenol 용액으로 피복이 끝난 후에는 0.9% 생리 식염액으로 여러 번 세척

**Table I** - Effect of renal denervation on diuretic action of glibenclamide (1.0 mg/kg) given into vein in dog

Parameters		Time	Control	0~10	10~20	20~30 (min)
Vol	(ml/min)	D	2.68±0.23	2.91±0.28	3.01±0.31	3.03±0.28
		I	1.26±0.16	1.84±0.20*	1.90±0.15*	2.00±0.16*
GFR	(ml/min)	D	22.7±0.75	22.9±0.74	22.4±0.82	21.8±0.61
		I	21.6±1.26	24.1±0.98	23.1±1.13	22.7±0.68
RPF	(ml/min)	D	53.8±2.98	48.1±3.16	46.1±3.07	46.9±3.38
		I	46.0±2.41	45.9±2.74	44.0±2.01	43.6±3.01
C <sub>osm</sub>	(ml/min)	D	2.58±0.22	2.84±0.28	2.97±0.30	2.88±0.29
		I	1.47±0.15	2.08±0.18*	2.20±0.16*	2.14±0.15*
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub>	(ml/min)	D	0.10±0.08	0.08±0.07	0.05±0.07	0.15±0.07
		I	-0.21±0.11	-0.38±0.07	-0.30±0.12	-0.14±0.14
E <sub>Na</sub>	(μEq/min)	D	175.3±9.93	211.0±15.65*	223.4±15.64*	211.9±15.59*
		I	94.0±7.40	142.7±10.85*	152.9±9.35*	152.8±8.94*
R <sub>Na</sub>	(%)	D	94.9±0.85	94.0±1.29	93.5±1.32	93.7±1.37
		I	97.3±0.49	96.2±0.72	95.8±0.59	95.6±0.67
E <sub>K</sub>	(μEq/min)	D	25.0±2.67	24.7±2.64	21.1±1.72	20.9±1.20
		I	15.8±1.18	19.9±1.31*	17.4±0.96	17.0±0.94
R <sub>K</sub>	(%)	D	78.3±1.68	78.6±1.68	81.3±1.00	80.9±0.62
		I	85.8±0.81	83.8±0.93	85.1±0.71	85.0±0.83
K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup>	(%)	D	19.6±1.51	18.3±2.04	14.8±1.90	17.6±2.38
		I	19.5±1.20 <sup>o</sup>	15.5±0.95 <sup>o</sup>	12.2±0.57 <sup>o</sup>	11.9±0.53 <sup>o</sup>

Results are mean±S.E. from 6 experiments. Abbreviation: Vol; Urine flow rate. GFR; Glomerular filtration rates calculated by creatinine clearance. RPF; Renal plasma flows calculated by p-aminohippuric acid clearance. C<sub>osm</sub> and C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>; Clearances of osmolar substance and free water, resp. E<sub>Na</sub> and E<sub>K</sub>; Amounts of sodium and potassium excreted in urine. resp. R<sub>Na</sub> and R<sub>K</sub>; Reabsorption rates of sodium and potassium in renal tubules, resp. K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup>; Ratios of E<sub>K</sub> against E<sub>Na</sub>. D=Denervated experimental kidney. I=Innervated control kidney. Significant increases were marked with asterisks(\*) and significant decreases with open circle(o) from corresponding control values by Student's pair t-test(P<0.05).

하였다. Clearance는 clearance 물질 (creatinine, PAH)을 일정한 혈중 농도에 일시에 도달하도록 초회량 (creatinine 50.0 mg/kg, PAH 6.0 mg/kg)을 투여한 후 곧이어 뇨중에 배설되는 양만큼 주입액에 첨가하여 계속 주입하였으며, 매 clearance 중간에 고동맥에 heparin-saline으로 채워서 삽입 고정하여 둔 PE관을 통해 채혈하여 곧 원침한 다음 혈장을 분리하여 냉장고에 보관하였다가 뇨와 함께 분석에 사용하였다. 혈압의 변동은 다른 쪽 고동맥에 pressure transducer를 연결하여 physiograph 상에 기록하여 측정하였다. 체온을 일정하게 유지하기 위하여 thermoregulating apparatus를 사용하였다. Clearance 물질인 creatinine은 Phillips의 방법<sup>10)</sup>, PAH는 Smith 등의 방법<sup>11)</sup>에 의하였으며 뇨 및 혈액내의 Na<sup>+</sup>과 K<sup>+</sup> 양은 flame photometer로, osmolarity는 osmometer로 측정하였다. 통계적 유의성의 검토는 대조치로 부터의 변동을 Student's paired t-test<sup>12)</sup>로 하였다.

### 실험결과

#### 정맥내 투여한 glibenclamide(GLY)의 이노작용에 대한 신장 신경 제거의 영향 - GLY의 중추적 이노작용

의 신장 신경과의 관련성 여부를 검토하기 위하여 한 쪽 신장의 신경을 제거한 후 GLY를 정맥내 투여한 후 나타나는 신경 제거한 신장(denervated kidney=D)기능의 변화를 대조신(innervated kidney=I)의 변화와 비교 검토하였다.

Table I은 한쪽 신장신경을 제거한 후 GLY, 1.0 mg/kg, i.v.로 투여한 실험 6예를 종합한 것이다. Table I에서 나타나 있는 것처럼 신경을 제거한 신장(실험신=D)에서는 뇨량이 약간 증가하는 경향을 나타내었으나 통계적 유의성은 없었고 신경을 제거하지 않은 신장(대조신=I)에서는 현저한 뇨량의 증가현상을 나타냈을 뿐아니라 통계적으로도 유의성을 나타내었다. 이때 사구체 여과율(GFR)이나 신혈류량(RPF)은 별다른 변화를 관찰할 수 없었으나 뇨중 Na<sup>+</sup> 배설량(ENa)은 실험신(D)과 대조신(I)에서 다 같이 통계적으로 유의적인 증가를 나타내었으나 그 증가율은 D보다 I가 더욱 현저하였다. 또한 신세뇨관에서의 Na<sup>+</sup> 재흡수율(R<sub>Na</sub>)의 경우에는 D와 I가 다 같이 감소하였다.

Table II는 한쪽 신장의 신장을 제거한 상태에서 GLY를 3.0 mg/kg으로 증량하여 i.v.로 투여한 실험 6예를 종합한 것이다. 뇨량의 경우, 양쪽 신장에서 다 같이 유의적인 증가현상을 나타내었으나 I에서 더욱

Table II - Effect of renal denervation on diuretic action of glibenclamide (3.0 mg/kg) given into vein in dog

Parameters	Times	Control	0~10	10~20	20~30	30~40 (min)
Vol (ml/min)	D	2.68±0.23	3.50±0.29*	3.96±0.34*	3.63±0.32*	3.13±0.26
	I	1.26±0.16	2.99±0.25*	3.24±0.25*	2.68±0.15*	2.39±0.20*
GFR (ml/min)	D	22.7±0.75	22.0±0.38	22.7±1.04	22.3±1.16	20.4±0.45
	I	21.6±1.26	23.1±1.06	22.8±1.35	21.6±1.59	21.5±0.78
RPF (ml/min)	D	53.8±2.98	45.0±3.88	46.1±2.38	44.4±2.09	42.4±3.45
	I	46.0±2.41	40.9±2.74	41.4±2.60	38.5±2.07	38.0±3.56
C <sub>osm</sub> (ml/min)	D	2.58±0.22	3.22±0.33*	3.69±0.37*	3.36±0.34*	3.07±0.28
	I	1.47±0.15	2.92±0.26*	3.13±0.27*	2.69±0.16*	2.51±0.09*
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	D	0.10±0.08	0.29±0.06	0.28±0.09	0.26±0.09	0.05±0.10
	I	-0.21±0.11	0.07±0.14	0.11±0.16	-0.01±0.14	-0.13±0.17
E <sub>Na</sub> (μEq/min)	D	175.3±9.93	237.4±17.83*	289.3±22.07*	267.4±18.63*	226.5±14.54
	I	94.0±7.40	223.8±18.0*	248.0±19.46*	217.2±13.28*	196.2±8.23*
R <sub>Na</sub> (%)	D	94.9±0.85	92.9±1.54	91.9±1.72	92.3±1.50	91.8±1.70
	I	97.3±0.49	93.8±1.19	93.3±1.28	93.7±0.62	94.5±0.36
E <sub>K</sub> (μEq/min)	D	25.0±2.67	21.5±1.05	23.9±1.00	21.8±1.68	22.1±1.39
	I	15.8±1.18	19.5±1.01*	19.3±0.94*	17.3±0.40	18.2±0.73
R <sub>K</sub> (%)	D	78.3±1.68	80.5±0.65	79.0±0.23	79.5±1.56	78.3±1.41
	I	85.8±0.81	83.3±0.75	83.3±0.47	83.7±0.46	83.2±0.53
K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup> (%)	D	19.6±1.51	16.0±2.17	14.6±2.01	12.3±1.34	13.3±1.25
	I	19.5±1.20	10.3±0.72	8.97±0.53	9.08±0.48	10.3±0.27

Results are mean±S.E. from 6 experiments. Other legends are the same as in Table I.

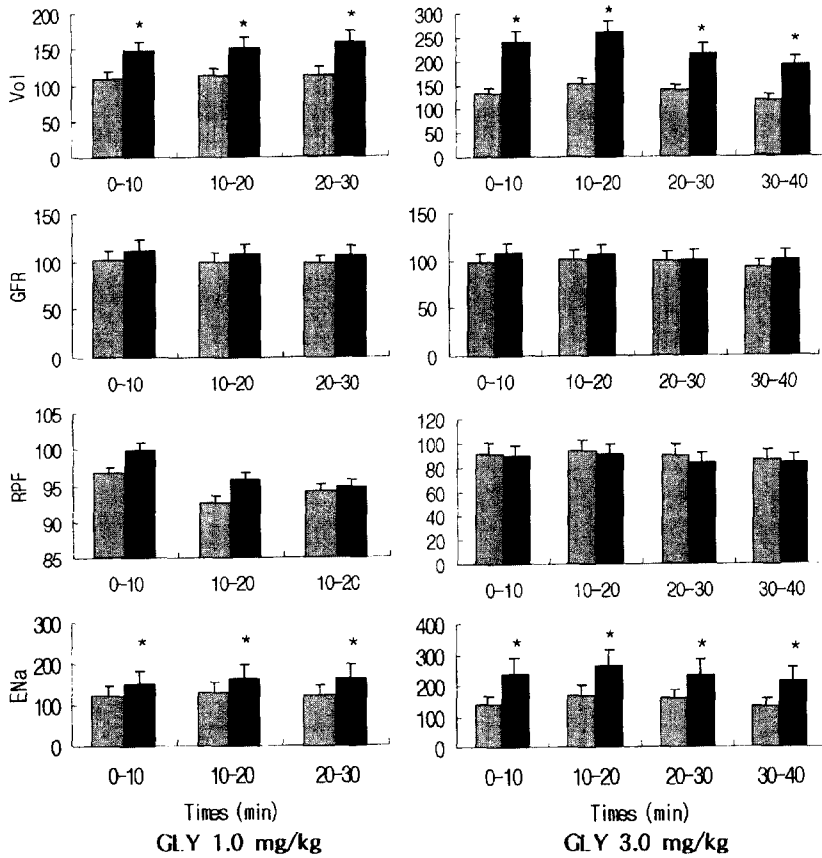


Fig. 1 - Percent changes of renal function by glibenclamide given into vein in denervated kidney of dog. Data from Table I and II. Dotted column: denervated experimental kidney, black column: innervated control kidney. Other legends are the same as in Table I.

뚜렷하였음을 관찰하였다. 또한  $E_{Na}$ 에서도 노량의 증가에 비례하여 증가하였음을 확인할 수 있었다. 나아가  $K^+/Na^+$  비는 양쪽 신장에서 비슷한 비율로 감소하였다.

Fig. 1은 한쪽 신장신경을 제거한 다음 GLY를 정맥내 투여한 실험에서 신장기능의 변화를 백분율로 나타낸 실험 6예를 종합한 것이다. 신경을 제거한 실험신(D)에서의 GLY 1.0 mg/kg, i.v.에서 노량의 경우, 제1기에서 제3기까지 각각  $108.6 \pm 10.44$ ,  $112.3 \pm 11.57$ ,  $113.0 \pm 10.44\%$ 의 증가율을 나타냈으나 통계적 유의성은 없었으며 신경을 제거하지 않은 대조신(I)는 D에서와 같은 기에서 각각  $146.0 \pm 15.87$ ,  $150.8 \pm 11.91$  및  $158.7 \pm 12.70\%$ 의 증가를 나타내었다. 이런 결과는 D에서 나타난 결과에 대하여 현저한 증대 현상이며 통계적 차이도 나타났음을 확인할 수 있었다. 이때 GFR

과 RPF는 별다른 변화가 없었고  $E_{Na}$ 에서는 D와 I에서 다 같이 노량의 증가와 비슷한 비율로 변화되었음을 재확인할 수 있었을 뿐 아니라 통계적으로 유의성인 차이가 있음을 쉽게 관별할 수 있었다. 또한 이 신장신경 제거 실험에서 GLY를 3.0 mg/kg, i.v.로 증량 투여한 실험에서도 노량을 비롯한 신장기능의 변화가 GLY 1.0 mg/kg, i.v.에서와 비슷한 양상을 나타내었다.

**정맥내 투여한 Glibenclamide(GLY)의 이노작용에 대한 cromakalim의 영향** - Cromakalim은  $Na^+$  channel 개방제로써 이미 알려져 있는 약물이다.<sup>13)</sup> 따라서 GLY의 신장작용이 신장내에 존재하는 것으로 알려진  $K^+$  channel의 관여 여부를 관찰하기 위하여 한쪽 신통맥내에 cromakalim을 계속 주입하여 그 영향이 완전하게 나타나는 상태에서 GLY를 정맥내 투여하였다. GLY에 의하여 나타나는 신장기능의 변화를

**Table III** – Effect of cromakalim (1.0 µg/kg + 0.1 µg/kg/min) infused into a renal artery on diuretic action of glibenclamide (3.0 mg/kg) given into vein in dog

Parameters	Times		Control	0~10	10~20	20~30	30~40 (min)
	L	R					
Vol (ml/min)	L	R	2.23±0.21 0.98±0.03	3.17±0.08* 1.60±0.07*	4.02±0.14* 1.98±0.09*	4.57±0.28* 2.65±0.13*	4.47±0.25* 2.67±0.16*
	L	R	30.8±2.45 28.1±1.92	31.0±3.01 29.5±1.96	29.4±1.84 28.1±1.81	30.6±2.06 28.5±2.15	28.7±1.88 27.0±1.85
RPF (ml/min)	L	R	57.4±5.47 48.2±2.04	55.0±6.15 45.2±4.10	52.0±4.18 48.1±6.07	50.7±4.09 44.5±2.91	51.5±4.87 42.9±3.14
	L	R	3.16±0.29 1.83±0.07	4.11±0.25* 2.63±0.05*	4.65±0.08* 2.80±0.26*	4.88±0.15* 3.26±0.18*	4.83±0.13* 3.20±0.20*
C <sub>osm</sub> (ml/min)	L	R	-0.92±0.10 -0.84±0.05	-0.95±0.21 -1.03±0.12	-0.63±0.20 -0.83±0.17	-0.32±0.20 -0.61±0.12	-0.36±0.23 0.54±0.16
	L	R	212.9±23.20 111.5±4.32	278.5±14.75* 161.5±2.72*	325.3±4.74* 182.8±14.47*	363.1±15.36* 221.3±14.21*	345.3±9.75* 221.1±15.78*
E <sub>Na</sub> (µEq/min)	L	R	88.4±2.74 93.5±1.39	85.7±2.79 91.4±1.66	82.9±2.99 89.5±2.22	82.2±2.72 88.6±1.55	81.7±2.94 87.9±1.72
	L	R	29.0±2.77 17.4±1.55	34.8±3.93 21.9±2.07	32.9±4.51 19.7±2.95	32.1±3.37 20.9±3.08	33.6±2.70 23.1±3.54
R <sub>Na</sub> (%)	L	R	81.3±0.55 87.6±0.56	77.7±0.77 85.2±0.85	78.1±1.85 86.3±1.16	79.0±1.92 85.0±2.57	76.3±2.02 82.8±2.67
	L	R	14.6±1.52 15.1±1.35	12.4±1.01 13.7±1.46	9.99±1.23 10.8±1.24	8.70±0.61 9.20±0.85	9.67±0.54 10.2±0.89
K <sup>+</sup> / Na <sup>+</sup> (%)	L	R	14.6±1.52 15.1±1.35	12.4±1.01 13.7±1.46	9.99±1.23 10.8±1.24	8.70±0.61 9.20±0.85	9.67±0.54 10.2±0.89

Results are mean±S.E. from 6 experiments. L: Left (Experimental) kidney. R: Right (Control) kidney. Other legends are the same as in Table I.

cromakalim을 투여하지 않은 신장의 기능 변화와 비교 관찰하였다.

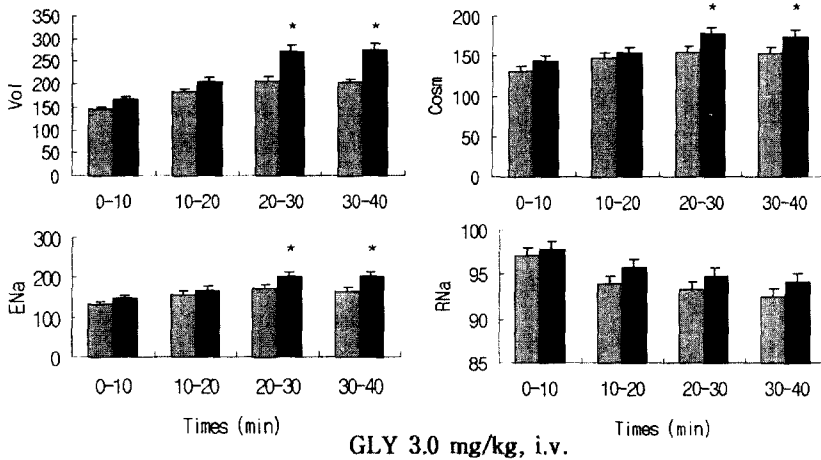
Table III는 cromakalim을 한쪽 신동맥내 주입(1.0 µg/kg+0.1 µg/kg/min)하면서 GLY를 정맥내 투여한 실험 6예를 종합하여 통계 처리한 것이다. 먼저뇨량을 관찰하면 실험신(L)은 cromakalim을 계속 주입한 상태이므로뇨량이 증가되어 있음을 발견할 수 있었다. Cromakalim은 신장내에서의 직접작용에 의하여 이뇨작용을 일으킨다(미발표). 이 상태에서 정맥내 투여한 GLY (3.0 mg/kg)에 의하여 대조신은 물론 실험신에서도뇨량의 증가현상이 나타났다. 이때의 신장기능의 변화는 양쪽 신장에서 다 같이뇨량의 증가와 더불어 삼투질 제거율(C<sub>osm</sub>), 뇨중 Na<sup>+</sup>과 K<sup>+</sup>배설량(E<sub>Na</sub>, E<sub>K</sub>)의 증가와 신세뇨관에서의 Na<sup>+</sup>과 K<sup>+</sup> 재흡수율(R<sub>Na</sub>, R<sub>K</sub>)과 K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup>의 감소현상이 나타났다.

Fig. 2는 한쪽 신동맥내에 cromakalim을 주입하면서 GLY를 정맥내 투여한 실험 (Table III)에서 나타난뇨량을 비롯한 신장기능의 변화를 백분율로 도시한 것이다. Fig. 2에서뇨량을 관찰하면 cromakalim을 투여한 실험신(L)이나 cromakalim을 투여하지 않

은 대조신(R)에서 다 같이 정맥내의 GLY에 의하여뇨량이 증가하였다. 그러나 그 증가 비율은 실험신에 비하여 대조신에서 더욱 뚜렷하였을 뿐아니라 GLY 투여 후 제3기와 제4기에서 통계적 유의성도 나타났다. 이때의 신장기능의 변화는 양쪽에서 다 같이뇨량의 변화에 비례하여 C<sub>osm</sub>와 E<sub>Na</sub>가 증대되었음을 확인할 수 있었다.

## 고 찰

K<sup>+</sup> channel 차단제인 glibenclamide(GLY)의 중추적 항이뇨작용에 대한 신장신경 제거와 K<sup>+</sup> channel 개방제인 cromakalim의 영향을 관찰하였다. 정맥내 투여한 GLY의 이뇨작용은 신장신경을 제거하거나 cromakalim의 전치치에 의하여 현저하게 약화되었다. 이상의 결과로 보아 GLY의 중추성 이뇨작용은 신장신경의 매개와 신장내의 K<sup>+</sup> channel이 관여하는 것으로 사료된다. 중추적인 작용에는 내인성 물질(ADH, oxytocin, aldosterone, atrial natriuretic factor 등)<sup>14,15)</sup>이 매개하는 경우와 신장 신경을 통과하는 경우를 고



**Fig. 2** - Percent changes of renal function by glibenclamide(3.0 mg/kg) given into vein in dog infused into a renal artery cromakalim(1.0  $\mu$ g/kg+0.1  $\mu$ g/kg/min). Dotted column: cromakalim infused kidney, black column: control kidney. Data from Table II. Other legends are the same as in Table I and Fig. 1.

려할 수 있다. 따라서 이점을 확실히 하기 위하여 한 쪽 신장의 신경을 제거한 후 GLY를 i.v.로 투여한 결과 실험신(D)에서는 유의성인 뇨량의 증가현상이 나타나지 않았으나 신경을 제거하지 않은 신경, 즉 대조신(I)에서의 뇨량 증가현상이 뚜렷하였고 통계적으로도 실험신과의 유의성인 차이도 나타내었다. 이 점은 GLY의 중추적 이뇨작용에 신장 신경이 관여함을 뜻한다. 신장에는 부교감신경이 어느 정도 분포되어 있으나 신경의 대부분은 교감신경임이 알려져 있다.<sup>15,16)</sup> 개의 신장에서는  $\alpha$ -adrenergic stimulation이나 low frequency로 전기자극하면 신세뇨관에서 peritubular capillary staring force를 통해서가 아니라 직접작용에 의하여  $\text{Na}^+$  재흡수를 촉진시킴이 알려져 있다.<sup>15,17)</sup> 또한 개<sup>18)</sup>나 흰쥐<sup>9,17)</sup>에서 신장신경을 제거하면 GFR나 RPF의 변화없이 근위세뇨관에서  $\text{E}_{\text{Na}}$ 의 증가에 의하여 뇨량이 증가한다. 또한 개의 신장내에 교감신경  $\alpha$ -흥분제인 norepinephrine을 주입하면 RPF의 감소와 여과율[filtration fraction( $\text{FF} = \text{GFR}/\text{RPF} \times 100$ )]의 증가가 나타나고 세뇨관에서  $\text{Na}^+$  재흡수를 촉진하여 뇨량의 감소가 나타남이 알려져 있다.<sup>19)</sup> 이런 점을 고려할 때 신장신경을 통하여 즉 GLY가 신장신경의 기능을 억제하여 이뇨작용을 나타내는 것이라고 고려된다. 왜냐하면 신장 신경을 제거하여 신장신경의 기능을 억제 한 상태에서는 GLY의 이뇨작용이 나타나지 않았기 때문이다. 다음은 cromakalim과 GLY와의 관계이다. Cromakalim은 RP 49356, pinacidil, minoxidil 및

diazoxide과 더불어  $\text{K}^+$  channel 개방제로 알려져 있다.<sup>20,21)</sup>  $\text{K}^+$  channel 개방제에 의하여  $\text{K}^+$  channel이 열리면  $\text{K}^+$ 이 세포 밖으로 유출되어 세포막을 과분극 시킴으로써 세포의 흥분을 감소시킨다.<sup>22)</sup> 이러한 흥분성의 소실은 혈관 평활근 이완작용 및 혈압강하 작용을 나타낸다.<sup>23,24)</sup> 이중 대표적인 활성제인 cromakalim을 한쪽 신동맥내에 계속 주입하여  $\text{K}^+$  channel이 활성화된 상태에서 이  $\text{K}^+$  channel 차단제인 GLY를 정맥내 투여하여 나타난 신장기능의 변화를 대조신의 기능변화와 비교 관찰한 결과 양쪽 신장에서 다 같이 뇨량이 증가하였으나(Table III) 대조신의 증가율에 비하여 실험신의 증가율이 현저히 둔화되었고 더욱이 제3기와 4기에서는 실험신과 대조신간에도 그 증가율이 유의성인 차이까지 나타났다(Fig. 2). 이런 점을 종합하여 볼 때 GLY의 중추적 이뇨작용은 신장 신경이 매개하지만 신장내에 있는  $\text{K}^+$  channel도 관여하는 것으로 사료되었다.

**결 론**

$\text{K}^+$  channel 차단제인 glibenclamide(GLY)의 중추적 항이뇨작용에 대한 신장신경 제거와  $\text{K}^+$  channel 개방제인 cromakalim의 영향을 관찰하였다. 정맥내 투여한 GLY의 이뇨작용은 신장신경을 제거하거나 cromakalim의 전처치에 의하여 현저하게 약화되었다. 이상의 결과로 보아 GLY의 중추성 이뇨작용은 신장

신경의 매개와 신장내의  $K^+$  channel이 관여하는 것으로 사료된다.

## 문 헌

- 1) Clark, M. A., Hunphrey, S. J., Smith, M. P. and Ludens, J. H. : Unique natriuretic properties of the ATP-sensitive  $K^+$  channel blocker glyburide in conscious rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **265**, 933 (1993).
- 2) Zini, S., Ben-Ari, Y. and Ashcroft, M. L. : Characterization of sulfonylurea receptors and the action of potassium channel openers on cholinergic neurotransmission in guinea pig isolated small intestine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **259**, 566 (1991).
- 3) Quast, U. and Cook, N. S. : *In vitro* and *in vivo* comparison of two  $K^+$  channel openers, diazoxide and cromakalim and their inhibitor by glybenclamide, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **250**, 261 (1989).
- 4) Skilman, T. G. and Feldman, J. M. : The pharmacology of sulfonylurea. *Am. J. Med.* **70**, 361 (1981).
- 5) Feldman, J. M. : Glyburide: A second generation hypoglycemic agent. History, chemistry, metabolism pharmacokinetics, clinical use and adverse effects. *Pharmacotherapy* **5**, 43 (1985).
- 6) Wang, W., Sackin, H. and Geibisch, G. : Renal potassium channels and their regulation, *Annu. Rev. Physiol.* **54**, 81 (1992).
- 7) Yim, K. N. : Effects of glibenclamide,  $K^+$  channel blocker, on renal function in dog. Doctor's Dissertation. Dept. of Pharmacy, Chosun Graduate School. (1997).
- 8) Taylor, S. G., Jonathan, R. S., Jane Bond, A., Buckle, D. R., Shaw, D. J., Taylor, J. F. and Ward, J. S. : The inhibitory effects of cromakalim and its active enantiomer BRL 38227 against various agonist in guinea pig and human airways: Comparison with pinacidil and verapamile. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **261**, 429 (1992).
- 9) 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).
- 10) Phillips, B. A. : Quantative Clinical Chemistry by Peters and Van Slyke, Baltimore, Williams, Wilkins. Vol. 2. Methods. (1944).
- 11) 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.* **21**, 388 (1945).
- 12) Snedecor, G. W. and Cochran, W. G. : Statistical Methods, 7th. ed. Iowa State Univ. 1980.
- 13) Hayashi, K., Matsumura, Y., Yoshida, Y., Ohyama, T., Hisaki, K., Suzuki, Y. and Morimoto, S. : Effects of BRL 34915 (cromakalim) on renal hemodynamics and function in anesthetized dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **252**, 1240 (1990).
- 14) Barton, L. J., Lackner, L. H., Rector, F. C., JR. and Seldin, D. W. : The effect of volume expansion on sodium reabsorption in the diluting segment of the dog kidney. *Kidney Intern.* **1**, 19 (1972).
- 15) Slick, G. L., Agilera, A. J., Zambrack, E. J., DiBona, G. F. and Kaloyanides, G. F. : Renal neuroadrenergic transmission. *Am. J. Physiol.* **229**, 60 (1975).
- 16) Pitts, R. T. : Physiology of the Kidney and Body Fluids, Chicago, Yearbook Medical Publ. p. 150. 1968.
- 17) Bello-Reuss, E., Pastoriza-Munoz, E. and colinders, R. E. : Acute unilateral renal denervation in rats with extracellular volume expansion. *Am. J. Physiol.* **232** (1), F26 (1977).
- 18) Nomura, G., Takabtake, T., Arai, S., Unv, D., Shima, M. and Hattori, N. : Effect of acute unilateral renal denervation on tubular reabsorption in dog. *Am. J. Physiol.* **232**(1), F16 (1977).
- 19) Gill, J. R., JR. and Caster, A. G. T. : Effect of renal alpha-adrenergic stimulation on proximal tubular sodium reabsorption. *Am. J. Physiol.* **223**, 1201 (1972).
- 20) Piper, I. Downing, S. J. and Hollingsworth, M. : Cross tolerance between cromakalim and RP 49356 in the uterus of the rat *in vivo* and *in vitro*, *Eur. J. Pharmacol.* **219**, 347 (1992).
- 21) 김희정, 이문한, 류판동 : 쥐 자궁근의 운동성에 대한  $K^+$  channel 개방제의 이완작용. *대한약리학회지* **30**, 191 (1994).
- 22) Cook, N. S. : The pharmacology of potassium channels and their therapeutic potential. *Trends in Pharmacol. Sci.* **9**, 21 (1988).

- 23) Hamilton, T. C., Weir, S. W. and Weston, A. H. : Comparison of the effect of BRL 34951 and Verapamil on electrical and mechanical activity in rat portal vein. *Br. J. Pharmacol.* **88**, 109 (1986).
- 24) Newgreen, D. T., Bray, K. M., McHarg, A. D., Weston, A. H., Dutty, S., Brown, P. S., Kay, P. B., Edwards, G., Longmore, J. and Southerton, S. : The action of diazoxide and minoxidil sulfate on rat blood vessels: a comparison with cromakalim. *Br. J. Pharmacol.* **100**, 605 (1990).