

## K<sup>+</sup> Channel 개방제인 BRL 34915의 신장작용

고석태<sup>#</sup> · 최홍석  
조선대학교 약학대학  
(Received March 25, 2000)

### Renal Action of BRL 34915, a K<sup>+</sup> Channel Opener, in Dog

Suk-Tai Ko<sup>#</sup> and Hong-Seok Choi

College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju, 501-759, Korea

**Abstract** — The effect of BRL 34915, a K<sup>+</sup> channel opener, on renal function was investigated in anesthetized dog. BRL 34915, when given into the vein, elicited the decrease of urine volume accompanied with the reduction of renal plasma flow (RPF), osmolar clearance (C<sub>osm</sub>) and amounts of sodium excreted into urine (E<sub>Na</sub>), whereas reabsorption rate of sodium in renal tubules (R<sub>Na</sub>), ratio of K<sup>+</sup> against Na<sup>+</sup> in urine (K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup>) were elevated significantly with a partial fall of mean arterial pressure (MAP). BRL 34915 injected into a renal artery produced the diuretic action along with the increase in RPF, C<sub>osm</sub>, E<sub>Na</sub> and amounts of potassium excreted in urine (E<sub>K</sub>), and the decrease in R<sub>Na</sub>, reabsorption rate of potassium in renal tubules (R<sub>K</sub>), free water clearance (C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>) and K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> ratio in only ipsilateral kidney, however changes of the renal function were not observed in control kidney. BRL 34915 given into carotid artery exhibited the same aspect as changes of renal function induced by intravenous BRL 34915. These results suggest that BRL 34915 has dual effects, renally acting diuretic and centrally acting antidiuretic action.

**Keywords** □ BRL 34915, diuretic and antidiuretic action, dog.

BRL 34915(cromakalim)는 실험동물<sup>1,2)</sup>과 사람<sup>3)</sup>에서 혈압을 하강시키는 약물이다. 여러 종류의 혈관 조직을 이용한 *in vitro* 실험에서 BRL 34915는 직접적인 혈관 확장작용을 나타내었다.<sup>4-6)</sup> 특히 흰쥐의 문맥에서 BRL 34915는 K<sup>+</sup>의 평형 전압에 근접하게 세포막을 과분극시켰다.<sup>4,5)</sup> 나아가 혈관 조직을 이용한 <sup>86</sup>Rb와 <sup>42</sup>K의 유출실험에서 평활근의 세포막에서의 K<sup>+</sup> 투과력 증가가 잇달아 일어남으로써 생기는 과분극이 BRL 34915 작용의 주된 기전임이 분명하게 나타났다.<sup>4-8)</sup> 따라서 BRL 34915는 평활근 세포에서 K<sup>+</sup> channel을 개방하고 이것이 직접적인 혈관 확장작용의 원인임을 알 수 있었다.<sup>2)</sup> 일반적으로 K<sup>+</sup> channel이 열리면 K<sup>+</sup>이 세포

밖으로 유출되어 세포막 전위를 K<sup>+</sup> 평형 전압으로 이 동시키고 세포막을 과분극 시킴으로서 세포의 흥분성을 감소시킨다.<sup>2)</sup> 그 결과 혈관 평활근을 이완시키고 이에 따라 혈압이 하강하게 된다.<sup>4,9)</sup> 위에서 언급한 것처럼 BRL 34915는 심혈관계에 대한 영향은 광범위하게 연구되어 왔다. 또한 guinea pig의 적출기관의 자동 운동을 억제하고 guinea pig와 사람의 *in vitro* 실험에서 다같이 histamine에 의한 기관지 수축 반응을 억제하는 등 강력한 기관지 확장작용을 갖는 천식치료제로써 가치가 있는 것으로도 평가되었다.<sup>10)</sup> 그러나 신장기능에 대한 영향으로는 이노작용을 나타내며 이것은 K<sup>+</sup> channel의 개방에 의하는 것으로 알려져 있으나<sup>11)</sup> 구체적인 작용이나 그 기전이 불분명하므로 이를 검토하고자 개를 이용하여 본 실험을 시행하였다.

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

## 실험방법

**재료** - 사용약물은 BRL 34915(Sigma, USA), glibenclamide(RBI, 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 사용하였다. BRL 34915은 Taylor, S. G. 등<sup>10)</sup>의 방법을 수정 보완하여 DMSO(Dimethylsulfoxide) 1~2 drop을 BRL 34915 극소량에 적하하여 용해시킨 후 0.9% saline으로 희석시켜 사용하였으며 glibenclamide는 Quast 등<sup>12)</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 사용하였다. BRL 34915와 glibenclamide는 사용 직전에 각각의 용매에 용해시켜 사용하였고 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 10~15 kg의 잡견을 암수 구별없이 사용하였으나 발정기 상태에 있거나 잉태중인 암컷은 제외시켰다.

**방법** - 실험동물인 개는 실험 전날부터 단식 시켰으나 물은 자유로이 취하도록 하였다. 마취는 pentobarbital sodium을 35.0 mg/kg, i.v.로 투여하고 필요에 따라 실험중 추가 투여하였다. 마취된 개는 동물 고정대에 뒷위로 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 정중절개로 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 낚시 모양으로 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. 경동맥내에 약물을 투여하는 경우는 경부를 절개하여 경동맥을 노출시킨 후 신동맥내 약물을 투여 했을때와 같은 방법으로 infusion pump에 연결된 낚시 모양의 주사침을 경동맥내로 穿刺하여 시행하였다. 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 한쪽 대퇴동맥에 heparin -saline을 채워 삽입 고정하여 둔 PE관을 통해 채혈하여 곧 원침한 다음 혈장을 분리하여 냉장고에 보관하였다가 뇨와 함께 분석에 사용하였다. 혈압의 변동은 다른 쪽 대퇴동맥에 pressure transducer를 연결하여 physiograph상에 기록하여 측정하였다. 실험중 개의 체온을 일정하게 유지하기 위하여 thermoregulating apparatus를 사용하였다. Clearance 물질인 creatinine은 Phillips<sup>13)</sup>의 방법, PAH는 Smith 등<sup>14)</sup>의 방법에 의하였으며 Na<sup>+</sup>과 K<sup>+</sup>는 flame photometer로, osmolarity는 osmometer로 측정하였다. 통계적 유의성의 검토는 대조치로 부터의 변동을 Student's paired t-test<sup>15)</sup>로 하였다.

## 실험결과

**정맥내 투여한 BRL 34915의 신장작용** - 마취한 개에 0.9% saline 일정량을 주입하여 뇨량의 배출량이 일정하게 되었을 때 10분 간격으로 2회의 대조 뇨량을 측정한 후 BRL 34915를 정맥내에 bolus로 투여한 다음 뇨량을 비롯한 신장기능의 변화를 관찰하여 BRL 34915 투여전치(대조치)와 비교 검토하였다.

Table I은 BRL 34915를 15.0 µg/kg로 정맥에 투여한 실험 6예를 종합하여 통계 처리한 것이다. 먼저 뇨량을 보면 대조치 3.71±0.30(Mean±S.E.)ml/min에 비하여 BRL 34915 투여후 첫 번째 기부터 세 번째 기까지 감소 경향은 나타났으나 통계적 유의성은 없었다. 이때의 신장기능의 변화는 신혈류량(RPF)과 뇨중 Na<sup>+</sup>의 배설량(E<sub>Na</sub>)의 유의성인 감소와 일부기간에서 K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> 비의 유의적인 증가가 나타났다.

Table II는 BRL 34915의 투여량을 증량하여 50.0 µg/kg로 정맥내에 투여한 실험결과를 종합한 것이다. Table II에서 보면 뇨량은 BRL 34915 투여 후 현저

**Table I** – Effect of BRL34915 (15.0 µg/kg) given into vein on renal function in dog

Parameters	Control	Times (min) after administration of BRL 34915		
		0~10	10~20	20~30
Vol (ml/min)	3.71 ± 0.30	2.87 ± 0.16	2.73 ± 0.24	2.73 ± 0.21
GFR (ml/min)	41.6 ± 1.32	39.4 ± 1.76	38.4 ± 0.71	39.4 ± 1.78
RPF (ml/min)	81.5 ± 2.41	74.1 ± 4.13 <sup>o</sup>	75.8 ± 4.89 <sup>o</sup>	76.3 ± 5.59
C <sub>osm</sub> (ml/min)	3.86 ± 0.40	2.89 ± 0.22	2.74 ± 0.13	2.81 ± 0.08
C <sub>H2O</sub> (ml/min)	-0.15 ± 0.06	-0.02 ± 0.06*	0.00 ± 0.06*	-0.07 ± 0.06*
E <sub>Na</sub> (µEq/min)	311.3 ± 19.50	225.2 ± 14.66	215.0 ± 17.24 <sup>o</sup>	222.5 ± 9.58
R <sub>Na</sub> (%)	95.0 ± 0.71	96.2 ± 0.26	96.2 ± 0.38	96.2 ± 0.33
E <sub>K</sub> (µEq/min)	45.8 ± 2.75	36.3 ± 2.30	40.2 ± 3.62	37.6 ± 3.05
R <sub>K</sub> (%)	77.3 ± 6.11	80.2 ± 5.96	77.8 ± 8.57	79.2 ± 7.65
K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup> (%)	14.0 ± 2.00	16.5 ± 4.24	17.7 ± 5.40*	16.3 ± 4.77
MAP (mmHg)	102.3 ± 3.00	93.3 ± 2.39	99.3 ± 2.56	99.3 ± 2.56

Mean ± S.E. from 6 experiments. Abbreviation: Vol; Urine flow rate, GFR; Glomerular filtration rate calculated by creatinine clearance, RPF; Renal plasma flow calculated by p-aminohippuric acid clearance, C<sub>osm</sub> and C<sub>H2O</sub>; Clearances of osmolar substance and free water, resp. E<sub>Na</sub> and E<sub>K</sub>; Amount of sodium and potassium excreted in urine, resp. R<sub>Na</sub> and R<sub>K</sub>; Reabsorption rate of sodium and potassium in renal tubules, resp. MAP; Mean arterial pressure as calculated from (diastolic pressure/3 pulse pressure). Asterisk(\*) indicates the significant increase, open circle(o) significant decrease as compared with corresponding control value (P<0.05). The agent was given at 0 min time.

**Table II** – Effect of BRL34915 (50.0 µg/kg) given into vein on renal function in dog

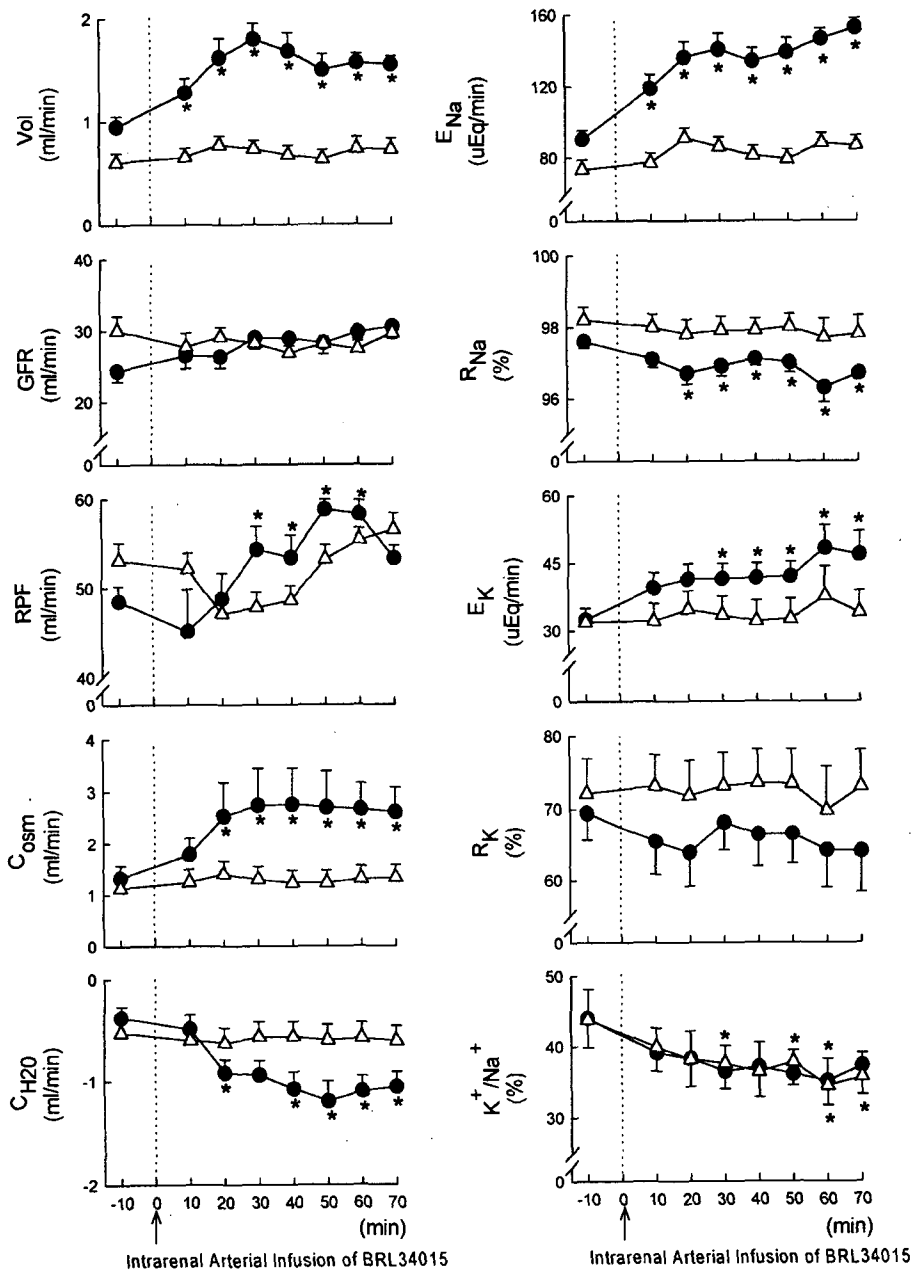
Parameters	Control	Times (min) after administration of BRL 34915			
		0~10	10~20	20~30	30~40
Vol (ml/min)	3.71 ± 0.30	2.35 ± 0.23	1.97 ± 0.20 <sup>o</sup>	1.90 ± 0.21 <sup>o</sup>	2.12 ± 0.22 <sup>o</sup>
GFR (ml/min)	41.6 ± 1.32	36.6 ± 0.92	39.4 ± 1.97	38.0 ± 2.81	39.8 ± 1.61
RPF (ml/min)	81.5 ± 2.41	56.3 ± 3.51 <sup>o</sup>	57.3 ± 3.97 <sup>o</sup>	55.8 ± 5.18 <sup>o</sup>	60.9 ± 5.44 <sup>o</sup>
C <sub>osm</sub> (ml/min)	3.86 ± 0.40	2.37 ± 0.15 <sup>o</sup>	2.10 ± 0.15 <sup>o</sup>	2.17 ± 0.15 <sup>o</sup>	2.37 ± 0.16 <sup>o</sup>
C <sub>H2O</sub> (ml/min)	-0.15 ± 0.06	-0.02 ± 0.06	-0.13 ± 0.05	-0.27 ± 0.05	-0.26 ± 0.05
E <sub>Na</sub> (µEq/min)	311.3 ± 19.60	192.71 ± 1.44 <sup>o</sup>	160.61 ± 1.46 <sup>o</sup>	166.21 ± 1.71 <sup>o</sup>	186.5 ± 13.26 <sup>o</sup>
R <sub>Na</sub> (%)	95.0 ± 0.71	96.5 ± 0.50*	97.1 ± 0.53	97.0 ± 0.51	96.8 ± 0.56
E <sub>K</sub> (µEq/min)	45.8 ± 1.84	43.3 ± 2.97	42.6 ± 2.81	47.8 ± 3.56	44.8 ± 3.15
R <sub>K</sub> (%)	77.3 ± 6.11	75.41 ± 0.56	76.61 ± 0.03	73.3 ± 12.58	75.6 ± 10.95
K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup> (%)	14.0 ± 2.00	18.9 ± 6.12	22.5 ± 6.11	23.2 ± 7.92	19.7 ± 6.15
MAP (mmHg)	102.3 ± 3.00	79.4 ± 4.62 <sup>o</sup>	86.6 ± 4.00 <sup>o</sup>	91.9 ± 4.75	92.3 ± 4.75

Mean ± S.E. from 6 experiments. Legends are the same as in Table I.

히 감소하였다. 구체적으로 설명하면 BRL 34915 투여 후 첫 번째 기에서는 감소의 경향만을 나타내었으나 두 번째 기에서 네 번째 기까지 각각 1.97±0.20, 1.90±0.21과 2.12±0.22 ml/min로써 이것은 대조치 3.71±0.30 ml/min에 비하여 유의적인 감소현상이었다. 이때 사구체여과율(GFR)은 별다른 변화가 없었으나 RPF는 뚜렷하게 감소하였다. 또한 삼투질제거율(C<sub>osm</sub>)과 E<sub>Na</sub>는 전 실험기간 동안 유의적인 감소가 나타났

으며 신세뇨관에서의 Na<sup>+</sup> 재흡수율(R<sub>Na</sub>)와 K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup>는 전 실험기간에 걸쳐 유의적인 증가가 나타났다. 동맥압(MAP)은 실험의 일부기간(첫 번째 기와 두 번째 기)에서만 유의적인 하강이 나타났다.

**한쪽 신동맥내에 투여한 BRL 34915의 신장작용** – 정맥내에 투여한 BRL 34915가 항이뇨작용을 나타내었다. 이 항이뇨작용이 신장내의 작용인지의 여부를 검토하기 위하여 BRL 34915를 한쪽 신동맥내에 투여한



**Fig. 1** - Effects of BRL 34915 (1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , bolus + 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) given into a renal artery on renal function in dog. Mean  $\pm$  S.E. from 6 experiments. Black circle (●): Left experimental kidney. Triangle (△): Right control kidney. Values and bars represents means  $\pm$  S.E. Asterisk indicates the significant increase or decrease compared with the value observed before the BRL34915 administration (P < 0.05). Legends are the same as shown in Table I.

후 나타나는 노량을 비롯한 신장기능의 변화를 약물 투여하지 않은 다른 쪽 신장기능(대조신)의 변화와 비교 검토하였다.

Fig. 1은 BRL 34915를 한쪽 신동맥내에 1.0  $\mu\text{g}/$

kg + 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 로 투여한 실험 6예를 종합하여 그림으로 나타낸 것이다. 노량은, 실험신에서는 정맥내에 투여한 실험에서 나타난 결과와는 정반대로 노량의 증가 현상이 나타났다. 이때 실험신에서의 신장 기능의

**Table III** – Effect of BRL34915 (1.0 µg/kg, bolus+0.1 µg/kg/min) given into carotid artery in dog

Parameters	Control	Times (min) after administration of BRL34915		
		0~10	10~20	20~30
Vol (ml/min)	2.95 ± 0.31	2.73 ± 0.23	2.47 ± 0.19	2.35 ± 0.08
GFR (ml/min)	46.4 ± 3.33	46.7 ± 3.17	45.4 ± 2.56	48.2 ± 3.63
RPF (ml/min)	91.5 ± 8.18	90.8 ± 6.69	89.7 ± 6.47	98.2 ± 8.84
C <sub>osm</sub> (ml/min)	4.07 ± 0.32	4.05 ± 0.32	3.93 ± 0.29	3.95 ± 0.29
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	-0.82 ± 0.17	-1.32 ± 0.14 <sup>o</sup>	-1.47 ± 0.12 <sup>o</sup>	-1.60 ± 0.12 <sup>o</sup>
E <sub>Na</sub> (µEq/min)	271.7 ± 11.37	282.2 ± 9.83	291.9 ± 6.12	279.8 ± 9.36
R <sub>Na</sub> (%)	97.5 ± 0.51	97.5 ± 0.49	97.6 ± 0.37	97.7 ± 0.35
E <sub>K</sub> (µEq/min)	63.1 ± 5.01	65.4 ± 6.38	67.9 ± 7.60	69.91 ± 0.07
R <sub>K</sub> (%)	83.8 ± 2.49	84.1 ± 1.90	84.2 ± 0.97	84.2 ± 1.15
K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup> (%)	23.9 ± 2.57	23.5 ± 2.76	23.2 ± 2.38	24.4 ± 2.44
MAP (mmHg)	132.7 ± 4.75	128.0 ± 3.86	126.3 ± 3.27	128.0 ± 3.86

Mean ± S.E. from 6 experiments. Legends are the same as in Table I.

변화는 RPF, C<sub>osm</sub>, E<sub>Na</sub>, 뇨중 K<sup>+</sup>의 배설량(E<sub>K</sub>)의 증가와 신세뇨관에서의 Na<sup>+</sup> 재흡수율(R<sub>Na</sub>)의 감소가 나타났다. 그러나 대조신에서는 뇨량을 비롯한 모든 신장기능의 변화를 관찰할 수가 없었다. 뇨량의 경우 실험신(L)에서의 대조치 0.95±0.08 ml/min에서 BRL 34915 투여 후 증가율이 가장 적은 첫 번째 기는 1.28±0.14 ml/min로 약 35%, 증가율이 가장 큰 세 번째 기에서는 1.80±0.21 ml/min로 약 89%의 증가율을 나타냈으며 이것들은 모두 통계적 유의성을 나타내었다. 이 뇨량의 증가에 비례하여 증대된 신장기능은 E<sub>Na</sub>와 E<sub>K</sub>를 비롯한 RPF와 C<sub>osm</sub>였고 뇨량의 증가와는 달리 감소 현상을 나타낸 신장기능은 C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>, R<sub>Na</sub>와 K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> 비였다.

**경동맥내에 투여한 BRL 34915의 신장작용** – BRL 34915의 신장작용이 중추적 작용에 관여되는지의 여부를 검토하기 위하여 정맥내에 투여한 양보다 훨씬 적은 양을 경동맥내에 투여한 후 신장기능의 변화를 관찰하였다.

Table III은 BRL 34915를 1.0 µg/kg+0.1 µg/kg/min로 경동맥내에 투여한 실험 6예를 종합하여 통계처리한 것이다. Table III의 결과를 관찰하면 뇨량의 감소 경향을 나타냈으나 통계적 유의성은 없었다. 또한 모든 신장기능의 별다른 변화를 관찰할 수 없었으나 자유수제거율(C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>)만이 유의적인 감소 현상이 나타났다. C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>는 대조치 -0.82±0.17 ml/min에 비하여 BRL 34915 투여 후 첫 번째 기에서 세 번째 기까지 각각 -1.32±0.14, -1.47±0.12과 -1.60±0.12 ml/min로 감

소하였으며 이런 결과는 통계적으로도 유의성인 감소였다.

Table IV는 BRL 34915를 3.0 µg/kg+0.1 µg/kg/min로 증량하여 경동맥내에 투여한 실험 6예를 종합한 것이다. 여기에서는 뇨량의 뚜렷한 감소가 나타났다. BRL 34915 투여 후 첫 번째 기부터 네 번째 기까지 각각 1.97±0.06, 1.77±0.08, 1.73±0.13과 1.63±0.06 ml/min으로써 대조치 2.95±0.31 ml/min에 비하여 유의성인 감소 현상이 나타났다. 이때의 신장기능의 변화는 전 실험기를 통한 C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>의 유의성인 감소와 BRL 34915 투여 후 첫 번째 기를 제외한 나머지 실험기 동안의 E<sub>Na</sub>의 감소 및 같은 실험기 동안의 R<sub>Na</sub>의 증가가 다같이 통계적으로 의의있게 나타났다. 따라서 K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> 비가 증가하였다. 그 외의 신장기능의 변화는 관찰할 수 없었다.

## 고 찰

K<sup>+</sup> channel 활성제인 BRL 34915이 개의 신장 기능에 미치는 영향을 검토하였다. BRL 34915를 개의 정맥내에 투여시 뇨량의 감소 현상이 나타났다. 이때의 신장기능은 신장혈류량(RPF)의 감소와 더불어 삼투질제거율(C<sub>osm</sub>)과 뇨중 Na<sup>+</sup>의 배설량(E<sub>Na</sub>)이 감소하였고 혈압의 부분적 하강이 나타났다. 나아가 신세뇨관에서의 Na<sup>+</sup>의 재흡수율(R<sub>Na</sub>)과 뇨중 K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> 비의 유의적인 증가가 나타났다. 한편 신동맥내에 투여한 BRL 34915는 투여 신장에 국한한 뇨량의 증가와 더

**Table IV** – Effect of BRL34915 (3.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , bolus+0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) given into carotid artery in dog

Parameters	Control	Times (min) after administration of BRL 34915			
		0 10	10~20	20~30	30~40
Vol (ml/min)	2.95 $\pm$ 0.31	1.97 $\pm$ 0.06 <sup>o</sup>	1.77 $\pm$ 0.08 <sup>o</sup>	1.73 $\pm$ 0.13 <sup>o</sup>	1.63 $\pm$ 0.06 <sup>o</sup>
GFR (ml/min)	46.4 $\pm$ 3.33	45.6 $\pm$ 3.31	43.7 $\pm$ 2.87	47.2 $\pm$ 3.48	41.6 $\pm$ 2.61
RPF (ml/min)	91.5 $\pm$ 8.18	98.3 $\pm$ 9.13	83.2 $\pm$ 6.58	94.9 $\pm$ 8.77	89.0 $\pm$ 7.61
C <sub>osm</sub> (ml/min)	4.07 $\pm$ 0.32	3.50 $\pm$ 0.26	3.25 $\pm$ 0.27	3.29 $\pm$ 0.33	3.09 $\pm$ 0.26
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	-0.82 $\pm$ 0.17	-1.53 $\pm$ 0.10 <sup>o</sup>	-1.49 $\pm$ 0.08 <sup>o</sup>	-1.56 $\pm$ 0.09 <sup>o</sup>	-1.46 $\pm$ 0.08 <sup>o</sup>
E <sub>Na</sub> ( $\mu\text{Eq}/\text{min}$ )	271.7 $\pm$ 11.37	239.9 $\pm$ 9.29	215.6 $\pm$ 10.07 <sup>o</sup>	220.8 $\pm$ 13.43 <sup>o</sup>	202.3 $\pm$ 9.46 <sup>o</sup>
R <sub>Na</sub> (%)	97.5 $\pm$ 0.51	97.9 $\pm$ 0.33	98.1 $\pm$ 0.22*	98.2 $\pm$ 0.23*	98.2 $\pm$ 0.21*
E <sub>K</sub> ( $\mu\text{Eq}/\text{min}$ )	63.1 $\pm$ 5.01	61.5 $\pm$ 9.37	61.61 $\pm$ 1.65	64.8 $\pm$ 15.15	60.1 $\pm$ 11.68
R <sub>K</sub> (%)	83.8 $\pm$ 2.49	85.4 $\pm$ 1.08	85.8 $\pm$ 0.13	86.2 $\pm$ 0.57	85.3 $\pm$ 0.82
K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup> (%)	23.9 $\pm$ 2.57	25.2 $\pm$ 2.88	27.2 $\pm$ 3.00*	27.4 $\pm$ 3.12*	28.4 $\pm$ 2.91*
MAP (mmHg)	132.7 $\pm$ 4.75	124.0 $\pm$ 3.35	125.7 $\pm$ 3.84	127.0 $\pm$ 3.12	127.0 $\pm$ 3.12

Mean  $\pm$  S.E. from 6 experiments. Legends are the same as in Table I.

불어 RPF, C<sub>osm</sub>, E<sub>Na</sub> 및 뇨중의 K<sup>+</sup> 배설량(E<sub>K</sub>)의 증가, R<sub>Na</sub>와 신세뇨관에서의 K<sup>+</sup> 재흡수율(R<sub>K</sub>), 자유수 제거율(C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>) 및 K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> 비의 감소가 나타났다. 이때 대조신장의 기능 변화는 관찰할 수 없었다. BRL 34915은 경동맥내에 투여시 뇨량의 감소를 비롯한 모든 신장기능의 변화가 정맥내 BRL 34915를 투여하였을 때와 같은 양상을 나타내었다. 이상의 결과로 보아 BRL 34915는 중추적인 항이뇨작용과 신장내에서의 이뇨작용을 겸유하는 것으로 사료된다. BRL 34915를 정맥내 투여시 나타나는 항이뇨작용이 중추적이란 것은 BRL 34915를 한쪽 신동맥에 투여시 투여신장에서 항이뇨작용이 나타난 것이 아니라 오히려 이뇨작용(Fig. 1)이 나타난 것이며 또한 BRL 34915를 경동맥내에 투여시 정맥내에 보다는 훨씬 적은 양을 투여하였는데도 불구하고 항이뇨작용은 더욱 뚜렷하게 발현(Table IV) 되었을 뿐 아니라 이때의 신장기능의 변화도 정맥내 투여시와 같은 양상을 나타내었기 때문이다. BRL 34915의 항이뇨작용이 신장내의 작용이라면 한쪽 신동맥내에 투여하였을 때 투여신(실험신)에서도 정맥내에 투여하였을 때와 같은 항이뇨작용이 나타나게 될 것이다. 더욱이 경동맥내에 투여실험에서는 경동맥내 투여한 약물이 경정맥내로 유출된 후 심장을 경유하여 신장에 들어가므로써 그 작용을 나타나게 되므로 정맥내 투여량보다 훨씬 많은 양을 투여하는 경우에만 신장작용이 나타나게 된다. 그러나 본 실험에서와 같이 정맥내 투여량 보다 훨씬 적은 양의 투여로는 그 작용이 중추적이 아니라는 발현 가능성은 극히 희박하

다. 한쪽 신장동맥내 투여하였을 때 BRL 34915의 신장내 작용점은 원위세뇨관으로 추측되며 이 원위세뇨관(집합부)에서 R<sub>Na</sub>의 감소를 일으킴으로써 E<sub>Na</sub>의 증가가 나타나고 이에 따라 이뇨작용을 나타내는 것으로 생각된다. 그 이유는 첫째, K<sup>+</sup> channel은 포유동물이나 양서류의 신장 상피세포에서 확인되었을 뿐 아니라 특히 포유동물의 신장에서는 Na<sup>+</sup> 재흡수에 관여하는 Henles' loop의 상행각과 K<sup>+</sup> 분비의 주된 부위인 집합관 세포의 선단부에 존재함이 알려져 있다<sup>16,17</sup>는 것과 둘째, C<sub>osm</sub>의 증가와 C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>와 K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup>의 감소현상 때문이다. C<sub>osm</sub>과 C<sub>H<sub>2</sub>O</sub> 및 K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> 관계를 검토하면 C<sub>osm</sub>과 C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>가 동시에 증가하는 경우 그 작용점은 근위세뇨관이며, C<sub>osm</sub>의 증가와 C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>의 감소하거나 불변하는 경우 그 작용점은 Henles' loop나 원위부인데 Henles' loop의 경우에는 E<sub>Na</sub>와 E<sub>K</sub>가 동시에 증가하기 때문에 K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> 비의 비율은 변하지 않으나,<sup>18</sup> 원위부인 경우에는 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>교환 pump<sup>19</sup> 작동의 억제에 의하는 것이므로 E<sub>Na</sub>의 증가와 E<sub>K</sub>의 감소가 나타나게 되며 따라서 K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> 비는 감소하게 되는 것이다. 그러므로 본 실험에서는 그 작용점이 원위부로 결론지을 수 있다. BRL 34915를 정맥내 투여시 나타나는 항이뇨작용을 BRL 34915 50.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  정맥내 투여시(Table I) MAP와 RPF의 유의적인 하강과 뇨량의 감소가 나타났기 때문에 동맥압(MAP)의 하강에 의한 혈류역학적 감소에 그 원인이 있는 것으로도 평가할 수 있다. 그러나 그런 방향으로 결론하지 않는 것은 첫째, BRL 34915의 경동맥내 투여시 MAP이나 RPF의 유

의적 하강이나 감소의 현상이 나타나지 않았음에도 불구하고 BRL 34915 정맥내 투여시 같은 정도의 항이뇨작용이 나타났다는 것과(Table IV), 둘째, 이 항이뇨작용이 RPF나 GFR의 감소와 같은 혈류역학적 원인에 의한 것이라면  $E_{Na}$  나  $E_K$  는 감소할 수 있다 하여도  $R_{Na}$ 나  $R_K$ 의 유의적인 증가는 나타나지 않을 것이다. 그러나 본 실험에서는  $R_{Na}$ 의 증가(Table II, IV)에 의한  $E_{Na}$  감소로 항이뇨작용이 나타난 것을 알 수 있다. 따라서 BRL 34915의 항이뇨 작용은 MAP의 하강에 따른 혈류역학적 감소에 기인하는 것이 아니며, 또한 BRL 34915 정맥 투여시 RPF는 감소하였으나 GFR은 변화하지 않았음을 확인할 수 있었다. 나아가 개를 비롯한 동물 실험에서 신장내 주입압이 80~180 mmHg 범위에서는 신장의 혈류역학적 작용이 자동조절 된다.<sup>20)</sup> 본 실험에서 나타난 BRL 34915 투여 후 혈압하강이  $79.4 \pm 4.62$  mmHg 부터  $86.6 \pm 4.00$  mmHg 이므로 자동조절범위 내에 있었다. 따라서  $E_{Na}$  감소에 의한 항이뇨는 신장의 혈류역학적 감소 없이 중추적작용을 통한 세뇨관에 대한 작용으로 간주된다.<sup>21,22)</sup> 결과적으로 BRL 34915는 신장에서의 이뇨작용과 중추적 항이뇨작용을 겸유하고 있으며 정맥내 투여시는 중추적인 항이뇨작용이 신장에서의 직접적인 이뇨작용을 증가하는 것으로 사료된다.

## 결 론

K<sup>+</sup> channel 활성제인 BRL 34915이 개의 신장 기능에 미치는 영향을 검토하였다. BRL 34915를 개의 정맥내에 투여시 뇨량의 감소 현상이 나타났다. 이때의 신장기능은 신장혈류량(RPF)의 감소와 더불어 삼투질 제거율( $C_{osm}$ )과 뇨 중 Na<sup>+</sup>의 배설량( $E_{Na}$ )이 감소하였고 혈압의 부분적 하강이 나타났다. 나아가 신세뇨관에서의 Na<sup>+</sup>의 재흡수율( $R_{Na}$ )과 뇨중 K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> 비의 유의적인 증가가 나타났다. 한쪽 신동맥내에 투여한 BRL 34915는 투여 신장에 국한한 뇨량의 증가와 더불어 RPF,  $C_{osm}$ ,  $E_{Na}$  및 뇨중의 K<sup>+</sup> 배설량( $E_K$ )의 증가,  $R_{Na}$ 와 신세뇨관에서의 K<sup>+</sup> 재흡수율( $R_K$ ), 자유수제거율( $C_{H_2O}$ ) 및 K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> 비의 감소가 나타났다. 이때 대조신장의 기능 변화는 관찰할 수 없었다. BRL 34915은 경동맥내에 투여시 뇨량의 감소를 비롯한 모든 신장기능의 변화가 정맥내 BRL 34915를 투여하였을 때와 같은 양상을 나타내었다. 이상의 결과로 보아

BRL 34915는 중추적인 항이뇨작용과 신장내에서의 이뇨작용을 겸유하는 것으로 사료된다.

## 감사의 말씀

본 연구는 1999년도 조선대학교 연구조성비에 의하여 일부 충당되었으며 이에 감사한다.

## 문 헌

- 1) Buckingham, R. E. : Studies on the anti-vasoconstrictor activity of BRL 34915 in spontaneously hypertensive rats; a comparison with nifedipine. *Br. J. Pharmacol.* **93**, 541 (1988).
- 2) Cook, N. S., Quast, U., Hof, R. P., Baumlin, Y. and Pally, C. : Similarities in the mechanism of action of two new vasodilator drugs : Pinacidil and BRL 34915. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **11**, 90 (1988).
- 3) VandenBurg, M. J., Woodward, S. R., Hossain, M., Stewart-Long, P. and Tasker, T. C. G. : Potassium channel activators lower blood pressure : An initial study of BRL 34915 in hypertensive patients. *J. Hypertens.* **4**, Suppl. **6**, 5166 (1986).
- 4) Hamilton, T. C., Weir, S. W. and Weston, A. H. : Comparison of the effects of BRL 34915 and verapamil on electrical and mechanical activity in rat portal vein. *Br. J. Pharmacol.* **88**, 103 (1986).
- 5) Weir, S. W. and Weston, A. H. : The effects of BRL 34915 and nicorandil on electrical and mechanical activity and on <sup>86</sup>Rb<sup>+</sup> efflux in rat blood vessels. *Br. J. Pharmacol.* **88**, 121 (1986).
- 6) Wilson, C., Coldwell, M. C., Howlett, D. R., Cooper, S. M. and Hamilton, T. C. : Comparative effects of K<sup>+</sup>-channel blocker on the vasorelaxant activity of cromakalim, pinacidil and nicorandil. *Eur. J. Pharmacol.* **152**, 331 (1988).
- 7) Quast, U. : Effect of the K<sup>+</sup> efflux stimulating vasodilator BRL 34915 on <sup>86</sup>Rb<sup>+</sup> efflux and spontaneous activity in guinea-pig portal vein. *Br. J. Pharmacol.* **91**, 569 (1987).
- 8) Quast, U. and Baumlin, Y. : Comparison of the effluxes of <sup>42</sup>K<sup>+</sup> and <sup>86</sup>Rb<sup>+</sup> elicited by cromakalim(BRL 34915) in tonic and phasic vascular tissue. *Naunyn-schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **338**, 319 (1988).
- 9) Neugreen, D. T., Bray, K. M., McHarg, A. D., Weston,

- A. H., Dutdy, 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 BRL 34915. *Br. J. Pharmacol.* **100**, 605 (1990).
- 10) Taylor, S. G., Arch, J. R. S., Bond, J., Buckle, D. R., Shaw, D. J., Taylor, J. F. and Ward, J. S. : The inhibitory effects of BRL 34915 and its active enantiomer BRL 38227 against various agonists in guinea pig and human airway : Comparison with pinacidil and verapamil. *J. Pharmacol. Expt. Ther.* **261**, 429 (1992).
- 11) Hayashi, K., Matsumura, Y., Yoshida, Y., Ohyama, T., Hisaki, K., Suzuki, Y. and Morimoto, S. : Effects of BRL 34915 on renal hemodynamics and function in anesthetized dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **252**, 1240 (1989).
- 12) Quast, U. and Cook, N. S. : In vitro and in vivo comparison of two K<sup>+</sup> channel openers, diazoxide and cromakalim and their inhibitor by glybenclamide. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **250**, 261 (1989).
- 13) Phillips, B. A. : Quantitative Clinical Chemistry by Peters and Van Slyke, Baltimore, Williams, Wilkins. Vol. 2. Methods. (1944).
- 14) Smith, H. W., Finkelstein, N., Aliminosa, 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).
- 15) Snedecor, G. W., and Cochran, W. G. : Statistical Methods, 7th.eds. Iowa State Univ. (1980).
- 16) Clark, M. A., Hunphrey, S. J., Smith, M. P. and Ludens, J. H. : Unique natriuretic properties of the ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel blocker glyburide in concious rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **265**, 933 (1993).
- 17) Wang, W., Sackin, H. and Geibisch, G. : Renal potassium channels and their regulation, *Annu. Rev. Physiol.* **54**, 81 (1992)
- 18) Suki, W., Rector, F. C. and Selin, D. W. : The site of action of furosemide and other sulfonamide diuretics in the dog. *J. Clin. Inverst.* **44**, 1458 (1965).
- 19) Gill, W. S. : Formation and excretion of urine. *Journal of RIMSK.* **2**, 468 (1970).
- 20) Navar, L. G. : Renal autoregulation ; Perspectives from whole kidney and single nephron studies. *Am. J. Physiol.* **234**, F357 (1978).
- 21) Di Bona, G. H., Zambraski, E. J., Aguilera, A. J. and Karloyanides, G. J. : Neurogenic control of renal tubular sodium reabsorption in the dog. *Supp. I. Circ. Res.* **40**, 127 (1977).
- 22) Oldendorf, W. H. : Permeability of the blood-brain barrier. In The Nervous System, Vol. : The Basic Neurosciences. edited by Tower, D. B., *Raven Press, New York*, p. 279 (1975).