

## 토끼의 신장기능에 미치는 K<sup>+</sup> Channel 차단제인 Glibenclamide의 영향

고석태\* · 나종학  
조선대학교 약학대학 약물학교실

### Effect of Glibenclamide, K<sup>+</sup> Channel Blocker, on Renal Function in Rabbit

Suk Tai Ko\* and Jong Hak Na

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

(Received February 6, 2001; accepted March 10, 2001)

**Abstract** - This study was investigated about the effect of glibenclamide (GLY) which is K<sup>+</sup> channel blocker on renal function in rabbit, GLY, when given into the vein, produced the diuretic action accompanied with the increases of amounts of Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> excreted into urine (E<sub>Na</sub>, E<sub>K</sub>), and then osmolar and negative free water clearances (C<sub>osm</sub>, T<sub>C</sub><sup>H2O</sup>), fraction excretory rates of filtered Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> (F<sub>Na</sub>, F<sub>K</sub>) and ratios of E<sub>K</sub> against E<sub>Na</sub> were augmented. Filtration fraction (FF) were reduced because renal plasma flow (RPF) were not changed but glomerular filtration rates (GFR) were diminished. GLY administered into a renal artery exhibited significant reduction of urine volume along with the decreases of GFR and RPF in only experimented kidney whereas changes of renal function was not observed in control kidney. GLY given intracerebroventricularly exhibited diuretic action along with the increase of E<sub>Na</sub>, E<sub>K</sub> and F<sub>Na</sub>, F<sub>K</sub> by small dose which was not affect on renal function when it given into the vein. Above results suggest that GLY given into the vein in rabbit produce the diuretic action by inhibition of electrolytes reabsorption in renal tubules through central function.

**Key words** □ glibenclamide, K<sup>+</sup> channel blocker, diuretic action, rabbit

Glibenclamide(GLY)는 K<sup>+</sup> channel 차단제로 알려져 있을 뿐 아니라(Clark 등, 1993; Zini 등, 1991; Quast and Cook, 1989; Skilman and Feldman, 1981) sulfonylurea 계로써 insulin 비의존성 당뇨병에 혈당강하제로 사용되어 왔다(Skilman and Feldman, 1981; Feldman, 1985). GLY는 ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel (KATP)를 통한 전류의 흐름과 여러 K<sup>+</sup> channel 개방제의 작용을 상경적으로 차단한다(Zini 등, 1991; Quast and Cook, 1989). 최근에는 심근계 내에서 K<sup>+</sup> channel의 역할에 대한 많은 연구가 있을 뿐 아니라 성질이 다른 많은 K<sup>+</sup> channel이 포유 및 양서류 동물의 신장 상피세포에서 확인되었다(Wang 등, 1992). 특히 포유동물의 신장에서는 Na<sup>+</sup> 재흡수에 관여하는(Wang 등, 1992) Henle's loop의 상행각과 K<sup>+</sup> 분비의 주된 부위인 피질 집합관에 존재함이 알려져(Clark 등, 1993) 있다. GLY는 개에서 중추를 통한 이뇨작용을 나타내며(고 and 임, 1999) 이 중추성 이뇨작용은 신장신경의 매개와 신장내의 K<sup>+</sup> channel이 관여하는 것으로 보고된 바 있다(고 and 임, 1999). 이러한 GLY의 신장작용이 체식을 주로 하는 동물인

토끼에서는 어떻게 나타내는가를 검토하므로써 GLY의 신장작용에서 동물 종차(animal difference)의 유무를 확인하고자 하였다.

#### 실험방법

##### 재료

사용약물은 glibenclamide(RBI, USA), creatinine anhydrous(Sigma, USA), p-aminohippuric acid(Sigma, USA), urethane(Janssen, Belgium)등으로 glibenclamide는 Quast와 Cook(Quast and Cook, 1989)의 방법에 따라 1N NaOH 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 사용 직전에 용해시켰다. urethane는 증류수에 25% 용액을 만들어 사용하였다. 사용기기는 spectrophotometer (Shimadzu, Japan), flame photometer(Ciba-coming, England), osmometer(Advance, USA), infusion pump(KD Scientific, USA), centrifuge(Vision Scientific, Korea), thermistor thermometer(Cole-Parmer, USA)등이며 실험동물은 체중 2.0~2.5 kg의 토끼를 암수 구별 없이 사용하였으나 잉태중인 암

\*To whom correspondence should be addressed.

컷은 제외시켰다.

**방법**

토끼의 마취는 25% urethane 용액을 4 ml/kg의 비로 피하주사하여 시행하였다. 마취된 토끼는 배위로 고정하여 기관에 카누레를 넣어 호흡을 용이하게 하였으며 한쪽 귀정맥에 가느다란 polyethylene(PE)관으로 infusion pump에 연결하여 30 ml/hr의 속도로 주입액을 주입하였다. 주입액은 45 mg% p-amino-hippuric acid (PAH), 0.3% creatinine, 3% glucose를 함유하는 0.3% NaCl 용액이었다. 배위로 고정된 토끼의 하복부를 치골 봉합 바로 위에서 정중선을 따라 소절개하고 방광을 노출, 앞으로 반전시킨 뒤 양쪽 수뇨관에 No. 50의 PE관을 삽입하여 요를 모았고 한쪽 대퇴동맥에 PE관을 삽입 고정된 다음 400 U/ml의 heparin 식염수를 채워 두었다가 혈액채취에 이용하였다. 정맥내에 약물의 주입은 다른 한쪽 귀정맥을 이용하였고 한쪽 신장 동맥내 약물을 투여하는 경우, 양쪽 수뇨관에 PE관을 삽입 고정하여 요를 따로 모으도록 한 다음, 토끼를 측좌위로 재고정하고 좌측 절개로 좌측신동맥을 노출시켜 낚시모양으로 구부린 25 G 주사침을 PE관으로 infusion pump와 연결한 다음 신동맥내로 천자(穿刺)하여 4 ml/hr 속도로 생리식염액을 계속 주입하여 주사침이 막히지 않도록 하였다가 주사기를 이용하여 약액을 bolus로 투여하였다. 측뇌실내의 약물의 투여는 토끼를 복위로 재고정한 다음 문의 방법(문, 1964)에 따라 측뇌실에 카누레를 삽입하여 막아 두었다가

약액을 투여하였다. 측뇌실내의 약물의 투여량은 한번 투여시 0.1 ml 이내로 하였으며 실험종료시 소량의 methylene blue액을 측뇌실내에 주입한 다음, 바로 토끼를 치사시켜 관찰봉합을 따라 두개(頭蓋)를 제거, 뇌실을 절개하여 카누레의 위치를 확인하였다. 주입액의 주입을 시작한 후 3~4시간이 지나 요량의 유출량이 일정해졌을 때 20분간씩 2회의 대조집뇨기 후에 약물을 투여하여 20분 간격으로 3~4회의 집뇨를 하였다. 매 집뇨기의 중간에 대퇴동맥 카누레로부터 채혈하여 즉시 원심한 후 혈장을 분리하여 냉장고에 보관하였다가 요와 함께 분석에 사용하였다.

Clearance 물질인 creatinine은 Philips의 방법(Phillips, 1944) PAH는 Smith 등의 방법(Smith 등, 1945)에 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(Snedecor and Cochran, 1980)로 하였다.

**실험결과**

**정맥내 투여한 glibenclamide의 신장작용**

주입액을 일정량 주입하여 요량이 일정하게 되었을 때 glibenclamide(GLY)를 3.0 mg/kg, i.v.로 투여하면 요량의 증기현상이 나타났으며 이때의 Na<sup>+</sup>의 요중 배설량(E<sub>Na</sub>)과 배설분율(F<sub>Na</sub>)이 증가하였다. K<sup>+</sup>의 요중 배설량(E<sub>K</sub>)과 배설분율(F<sub>K</sub>)은 GLY투여 후 세 번째 기(40~60 min)에서만 증가하였다.

**Table I.** Effect of 3.0 mg/kg glibenclamide given intravenously on renal function in rabbit

Parameters		Times	Control	0~20	20~40	40~60 (min)
Vol	(ml/min)		0.21 ± 0.03	0.30 ± 0.03*	0.33 ± 0.03*	0.30 ± 0.03*
GFR	(ml/min)		7.46 ± 1.57	7.13 ± 1.13	7.25 ± 1.76	6.25 ± 1.59
RPF	(ml/min)		14.0 ± 3.32	15.2 ± 3.22	14.4 ± 4.13	13.3 ± 2.06
FF	(%)		53.3 ± 5.11	46.9 ± 4.70	50.3 ± 4.77	46.6 ± 4.43
E <sub>Na</sub>	(μEq/min)		2.58 ± 0.25	3.70 ± 0.28*	3.55 ± 0.26*	3.40 ± 0.24*
F <sub>Na</sub>	(%)		0.23 ± 0.03	0.35 ± 0.04*	0.33 ± 0.04*	0.36 ± 0.04*
E <sub>K</sub>	(μEq/min)		2.42 ± 0.16	2.64 ± 0.21	2.86 ± 0.22	3.51 ± 0.37*
F <sub>K</sub>	(%)		6.49 ± 1.08	7.40 ± 0.89	7.88 ± 0.82	11.2 ± 0.85*
K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup>	(%)		93.8 ± 7.06	71.4 ± 7.66°	80.6 ± 6.70°	103.2 ± 6.53*
C <sub>osm</sub>	(ml/min)		0.48 ± 0.04	0.57 ± 0.03	0.60 ± 0.04*	0.51 ± 0.03
T <sub>H2O</sub> <sup>c</sup>	(ml/min)		0.27 ± 0.03	0.27 ± 0.03	0.27 ± 0.04	0.21 ± 0.03

Mean ± S.E. from 8 experiments. Abbreviations: Vol : Rate of urine flow. GFR and RPF are glomerular filtration rate and renal plasma flow calculated by the clearance of creatinine and p-aminohippuric acid (PAH), resp. FF : Filtration fraction (GFR/RPF×100). E<sub>Na</sub> and E<sub>K</sub> are excretory rates of sodium and potassium in urine, resp. F<sub>Na</sub> and F<sub>K</sub> are fractional excretory rates of filtered sodium and potassium, as calculated from E<sub>Na</sub>/(P<sub>Na</sub> × GFR) × 100, and from E<sub>K</sub>/(P<sub>K</sub> × FR) × 100, resp., where P<sub>Na</sub> and P<sub>K</sub> are sodium and potassium concentration in plasma. K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> : Ratios of E<sub>K</sub> against E<sub>Na</sub>, resp. C<sub>osm</sub> is clearance of osmotically active substance. T<sub>H2O</sub><sup>c</sup> represents the negative free water clearance. Significant increases were marked with asterisks (\*) and significant decreases with open circles (○) from corresponding control values by Student's paired t-test.

**Table II** – Effect of 10.0 mg/kg glibenclamide given intravenously on renal function in rabbit

Parameters	Times	Control	0~20	20~40	40~60	60~80 (min)
Vol	(ml/min)	0.33 ± 0.04	0.87 ± 0.09*	0.81 ± 0.07*	0.78 ± 0.06*	0.87 ± 0.08*
GFR	(ml/min)	6.45 ± 0.41	5.34 ± 1.01	4.59 ± 0.35°	4.88 ± 0.06°	4.15 ± 0.39°
RPF	(ml/min)	11.2 ± 1.75	10.8 ± 1.53	10.3 ± 0.50	13.3 ± 2.36	10.6 ± 3.43
FF	(%)	57.6 ± 5.64	49.4 ± 4.79	44.6 ± 4.28°	36.7 ± 3.59°	46.6 ± 4.43°
E <sub>Na</sub>	(μEq/min)	5.72 ± 0.40	9.71 ± 0.67*	8.33 ± 0.73*	12.6 ± 0.89*	10.2 ± 0.85*
F <sub>Na</sub>	(%)	0.59 ± 0.02	1.21 ± 0.02*	1.21 ± 0.15*	1.72 ± 0.10*	1.64 ± 0.17*
E <sub>K</sub>	(μEq/min)	3.36 ± 0.29	9.82 ± 1.66*	9.08 ± 0.54*	8.10 ± 0.58*	3.51 ± 0.37
F <sub>K</sub>	(%)	10.4 ± 0.28	36.8 ± 8.77*	39.6 ± 1.34*	33.2 ± 1.99*	35.2 ± 3.45*
K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup>	(%)	58.7 ± 1.82	101.1 ± 5.50*	109.0 ± 5.28*	64.4 ± 6.06*	71.5 ± 5.25*
C <sub>osm</sub>	(ml/min)	0.69 ± 0.06	1.11 ± 0.06*	0.96 ± 0.10*	1.35 ± 0.09*	1.38 ± 0.06*
T <sub>H<sub>2</sub>O</sub> <sup>C</sup>	(ml/min)	0.36 ± 0.03	0.24 ± 0.03	0.15 ± 0.03	0.57 ± 0.06*	0.51 ± 0.06*

Mean ± S.E. from 8 experiments. Abbreviations are the same as in Table I.

Table I은 GLY 3.0 mg/kg, i.v.를 투여한 실험 8예를 종합하여 통계 처리한 것이다. 요량의 경우 0.21±0.03 ml/min에서 GLY 투여 후 0.30±0.03, 0.33±0.03 및 0.3±0.03 ml/min로 증가하였으며 통계적 유의성도 나타내었다. 이때의 신장기능의 변화를 보면 요중 Na<sup>+</sup> 배설량과 배설분율(E<sub>Na</sub>, F<sub>Na</sub>)이 요량의 변화와 비슷하게 증가현상을 나타내었다.

Table II는 GLY의 투여량을 증량하여 10.0 mg/kg, i.v.로 투여한 실험 8예를 종합한 것이다. 이 결과를 관찰하면

요량의 현저한 증가와 더불어 C<sub>osm</sub> 및 E<sub>Na</sub> 및 F<sub>Na</sub>의 유의성인 증가가 나타났을 뿐 아니라 요중 K<sup>+</sup>의 배설량 및 배설분율(E<sub>K</sub>, F<sub>K</sub>)의 뚜렷한 증가가 나타났다. 나아가 K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> 비도 유의성인 증가가 나타났다. 요량의 경우 0.33±0.04 ml/min의 대조치에 비하여 GLY 투여 후 제1기에서 제4기까지 각각 0.87±0.09, 0.81±0.07, 0.78±0.06 및 0.87±0.08 ml/min로 증가하였을 뿐만 아니라 통계적 유의성도 나타났다. 이때 사구체 여과율(GFR)은 제2기와 제3기 및 제4기에서 감소하였으나 신혈류량(RPF)는 유의성인 변화를 관

**Table III** – Effect of 0.3 mg/kg glibenclamide injected into a renal artery on renal function in rabbit

Parameters	Times	Control	0~20	20~40	40~60 (min)
Vol	(ml/min)	L 0.15 ± 0.02 R 0.09 ± 0.01	0.06 ± 0.01° 0.09 ± 0.01	0.15 ± 0.01 0.09 ± 0.01	0.15 ± 0.01 0.09 ± 0.00
GFR	(ml/min)	L 6.83 ± 0.70 R 3.95 ± 0.34	1.88 ± 0.17° 2.99 ± 0.33	3.18 ± 0.20° 2.53 ± 0.36	2.93 ± 0.21° 2.85 ± 0.36
RPF	(ml/min)	L 12.8 ± 1.36 R 8.1 ± 1.90	4.44 ± 0.54° 6.04 ± 1.61	7.61 ± 0.86? 4.84 ± 1.02	6.61 ± 0.59° 6.67 ± 2.36
E <sub>Na</sub>	(μEq/min)	L 2.87 ± 0.33 R 1.80 ± 0.30	1.53 ± 0.14° 1.30 ± 0.33	3.41 ± 0.32 1.34 ± 0.24	2.47 ± 0.23 1.60 ± 0.29
F <sub>Na</sub>	(%)	L 0.26 ± 0.03 R 0.34 ± 0.08	0.72 ± 0.08* 0.41 ± 0.10	0.69 ± 0.07* 0.48 ± 0.11	0.61 ± 0.07* 0.49 ± .10
E <sub>K</sub>	(μEq/min)	L 1.04 ± 0.11 R 1.01 ± 0.11	1.13 ± 0.12 0.85 ± 0.09	1.75 ± 0.16* 0.80 ± 0.09	1.36 ± 0.15* 1.11 ± 0.12
F <sub>K</sub>	(%)	L 4.61 ± 0.46 R 5.33 ± 0.40	8.70 ± 0.78* 7.24 ± 0.59	10.8 ± 0.91* 9.44 ± 1.09*	9.76 ± 0.79* 10.4 ± 1.21*
K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup>	(%)	L 46.2 ± 5.11 R 58.5 ± 6.30	46.2 ± 5.25° 65.9 ± 3.94*	59.7 ± 4.89 59.0 ± 3.57	58.7 ± 6.65 68.8 ± 3.45*

Mean ± S.E. from 6 experiments. L : Left experimental kidney. R : Right control kidney. Abbreviations are the same as in Table I.

찰할 수 없었다. 따라서 여과분율(FF)도 제2, 제3, 및 제4 기에서 감소하였다.  $E_{Na}$ 는  $5.72 \pm 0.40 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 에서  $9.71 \pm 0.67, 8.33 \pm 0.73, 12.6 \pm 0.89, 10.2 \pm 0.85 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 로 증가하였을 뿐 아니라  $F_{Na}$ 는  $0.59 \pm 0.02\%$ 에서  $1.21 \pm 0.02, 1.21 \pm 0.15, 1.72 \pm 0.10, 1.64 \pm 0.17 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 로 유의적인 증가를 나타내었다.

**한쪽 신장동맥내 투여한 glibenclamide의 신장작용**

정맥내에 투여한 GLY가 이뇨적으로 작용하였다. 이 이뇨작용의 신장에 대한 직접작용 여부를 확인하기 위하여 한쪽 신동맥내에 GLY를 직접 투여하여 GLY를 투여한 실험 신장(L)의 변화와 GLY를 투여하지 않은 대조신장(R)의 기능의 변화와 비교 관찰하였다.

Table III는 GLY를 0.3 mg/kg으로 한쪽 신동맥내 투여한 실험 6예로 종합한 것이다. Table III에서 나타난 바와 같이 GLY 0.3 mg/kg에서는 별다른 변화를 관찰할 수 없었다. 요량의 경우 실험신(L)에서는 GLY 투여 후 첫 번째 기에서 세 번째 기까지 각각  $0.06 \pm 0.03, 0.15 \pm 0.03$  및  $0.21 \pm 0.03 \text{ ml}/\text{min}$ 으로써 GLY 투여 전 대조치  $0.15 \pm 0.06 \text{ ml}/\text{min}$ 에 비하여 첫 번째 기에서는 유의적인 감소가 나타났으나 제2기와 제3기에서는 별다른 변화를 발견할 수 없었다. 이 때 실험신에서 GFR와 RPF는 뚜렷한 감소가 나타났으나 대조신(R)에서는 요량을 비롯한 모든 신장기능에 별다른 영향을 나타내지 않았다.

Table IV는 GLY를 1.0 mg/kg의 비로 한쪽 신동맥내에

투여한 실험 6예를 종합한 것이다. 결과는 GLY 0.3 mg/kg의 실험(Table III)에서 나타난 바와는 달리 실험신에서의 요량은 뚜렷하게 감소하였을 뿐 아니라 통계적 유의성도 나타났다. 이때의 신기능의 변화는 GFR과 RPF의 유의있는 감소가 나타났다. 나아가  $E_{Na}$ 의 감소와 더불어  $F_{Na}$ 의 증가가 나타났으나  $E_K$ 의 부분적 감소와  $F_K$ 의 증가가 나타났다. 이에 따라  $K^+/\text{Na}^+$ 의 비는 감소하였다. 그러나 대조신(R)의 신장기능에는 별다른 유의성 있는 변화를 발견할 수 없었다.

**측뇌실내에 투여한 glibenclamide의 신장작용**

GLY를 정맥내 투여하는 경우 이뇨작용을 나타내었으나 한쪽 신동맥내 투여시에는 오히려 투여신장에서 항이뇨작용이 나타났다. 따라서 정맥내 투여한 후 나타난 이뇨작용은 중추성일 가능성이 크다. 이 점을 확실히 하기 위하여 GLY를 정맥내 투여시 작용이 나타나지 않는 적은 양을 측뇌실내에 투여하여 신장기능의 변화 여부를 관찰하였다.

Table V는 GLY를 0.5 mg/kg의 비로 측뇌실내(icv)에 투여한 실험 6예를 종합한 것이다. Table V에서 나타난 것처럼 GLY를 투여한 첫 번째 기와 두 번째 기에서는 신장기능에 별다른 변화를 관찰할 수 없었으나 세 번째 기와 네 번째 기에서는 요량의 증가와 더불어  $E_{Na}, E_K$  및  $F_{Na}$ 와  $F_K$ 가 유의적인 증가를 나타내었다. 이 세 번째 기와 네 번째 기에서의 요량의 증가율은 대조치에 비하여 각각 165%와 200%였다.

Table VI는 GLY의 투여량을 증량하여 1.0 mg/kg의 비로

**Table IV – Effect of 1.0 mg/kg glibenclamide injected into a renal artery on renal function in rabbit**

Parameters		Tmes	Control	0~20	20~40	40~60	60~80 (min)
Vol	(ml/min)	L	$0.21 \pm 0.02$	$0.12 \pm 0.01^\circ$	$0.12 \pm 0.01^\circ$	$0.12 \pm 0.01^\circ$	$0.09 \pm 0.01^\circ$
		R	$0.12 \pm 0.01$	$0.09 \pm 0.01$	$0.09 \pm 0.01$	$0.12 \pm 0.01$	$0.18 \pm 0.01$
GFR	(ml/min)	L	$9.12 \pm 0.95$	$0.99 \pm 0.11^\circ$	$1.40 \pm 0.15^\circ$	$1.26 \pm 0.14^\circ$	$1.20 \pm 0.11^\circ$
		R	$3.35 \pm 0.35$	$2.46 \pm 0.29$	$2.47 \pm 0.31$	$2.25 \pm 0.25$	$2.65 \pm 0.28$
RPF	(ml/min)	L	$15.9 \pm 1.75$	$2.33 \pm 0.22^\circ$	$2.92 \pm 0.32^\circ$	$2.80 \pm 0.24^\circ$	$2.42 \pm 0.27$
		R	$5.58 \pm 0.62$	$4.41 \pm 0.59$	$3.25 \pm 0.48^\circ$	$4.24 \pm 0.36$	$3.36 \pm 0.30^\circ$
$E_{Na}$	(μEq/min)	L	$4.01 \pm 0.45$	$1.60 \pm 0.17^\circ$	$2.59 \pm 0.22^\circ$	$2.04 \pm 0.21^\circ$	$1.49 \pm 0.19^\circ$
		R	$2.47 \pm 0.07$	$1.43 \pm 0.15^\circ$	$1.49 \pm 0.37$	$1.79 \pm 0.26$	$2.67 \pm 0.34$
$F_{Na}$	(%)	L	$0.32 \pm 0.04$	$2.02 \pm 0.27^*$	$4.06 \pm 0.18^*$	$1.10 \pm 0.08^*$	$0.76 \pm 0.08$
		R	$0.41 \pm 0.04$	$0.62 \pm 0.07$	$0.67 \pm 0.78$	$0.46 \pm 0.04$	$1.08 \pm 0.11$
$E_K$	(μEq/min)	L	$1.48 \pm 0.22$	$0.65 \pm 0.04^\circ$	$1.10 \pm 0.08$	$1.12 \pm 0.09$	$1.16 \pm 0.17$
		R	$0.75 \pm 0.07$	$0.72 \pm 0.08$	$0.86 \pm 0.09$	$1.05 \pm 0.17$	$1.63 \pm 0.18^\circ$
$F_K$	(%)	L	$6.33 \pm 0.89$	$25.7 \pm 2.41^*$	$40.7 \pm 4.90^*$	$14.9 \pm 1.50^*$	$16.9 \pm 1.80^*$
		R	$5.12 \pm 0.47$	$8.43 \pm 0.76^*$	$9.53 \pm 0.98^*$	$10.8 \pm 0.90^*$	$22.0 \pm 2.34^*$
$K^+/\text{Na}^+$	(%)	L	$36.9 \pm 12.8$	$40.6 \pm 3.77$	$42.5 \pm 4.10$	$54.5 \pm 3.85^*$	$77.8 \pm 4.81^*$
		R	$46.7 \pm 6.85$	$43.4 \pm 2.17$	$57.7 \pm 4.49^*$	$58.6 \pm 3.51^*$	$61.0 \pm 3.02^*$

Mean ± S.E. from 6 experiments. Abbreviations are the same as in Table I, and II.

**Table V** – Effect of 0.5 mg/kg glibenclamide given intracerebroventricularly on renal function in rabbit

Parameters		Times	Control	0~20	20~40	40~60	60~ 80 (min)
Vol	(ml/min)		0.22 ± 0.02	0.16 ± 0.01°	0.20 ± 0.02	0.36 ± 0.04*	0.44 ± 0.05*
GFR	(ml/min)		6.64 ± 0.64	5.85 ± 0.42	5.30 ± 0.63	5.99 ± 0.61	6.59 ± 0.64
RPF	(ml/min)		9.92 ± 0.70	8.41 ± 0.73	10.4 ± 0.76	9.69 ± 0.84	9.76 ± 0.51
FF	(%)		66.9 ± 6.42	69.6 ± 6.75	51.0 ± 5.04°	61.8 ± 6.12	67.5 ± 6.48
E <sub>Na</sub>	(μEq/min)		8.24 ± 0.57	3.69 ± 0.31°	9.09 ± 0.64	14.3 ± 1.75*	18.9 ± 1.52*
F <sub>Na</sub>	(%)		0.83 ± 0.08	0.42 ± 0.04°	1.14 ± 0.16	1.59 ± 0.15*	1.91 ± 0.14*
E <sub>K</sub>	(μEq/min)		5.79 ± 0.48	3.55 ± 0.48°	7.17 ± 0.63	10.7 ± 1.59*	15.5 ± 1.35*
F <sub>K</sub>	(%)		17.4 ± 0.18	12.1 ± 0.15°	27.1 ± 2.47*	35.7 ± 3.01*	47.0 ± 3.40*
K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup>	(%)		70.3 ± 3.39	91.0 ± 5.46*	78.9 ± 5.10*	74.8 ± 8.78	82.0 ± 7.89*
C <sub>osm</sub>	(ml/min)		0.72 ± 0.07	0.34 ± 0.04°	0.62 ± 0.07	0.60 ± 0.08	1.14 ± 0.12*
T <sub>H2O</sub> <sup>C</sup>	(ml/min)		0.50 ± 0.03	0.18 ± 0.02°	0.42 ± 0.04	0.24 ± 0.03°	0.60 ± 0.07

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

**Table VI** – Effect of 1.0 mg/kg glibenclamide given intracerebroventricularly on renal function in rabbit

Parameters		Times	Control	0~20	20~40	40~60	60~80 (min)
Vol	(ml/min)		0.12 ± 0.03	0.09 ± 0.01	0.12 ± 0.02	0.21 ± 0.02*	0.27 ± 0.02*
GFR	(ml/min)		3.07 ± 0.44	2.24 ± 1.37	2.62 ± 0.13	3.55 ± 0.38	3.20 ± 0.67
RPF	(ml/min)		6.10 ± 0.59	5.96 ± 0.15	7.92 ± 1.57	7.56 ± 0.98	7.42 ± 0.26
FF	(%)		50.3 ± 4.93	37.6 ± 3.72	33.1 ± 3.24°	47.0 ± 4.51	43.1 ± 4.18
E <sub>Na</sub>	(μEq/min)		2.26 ± 0.28	1.63 ± 0.22°	1.92 ± 0.20	3.10 ± 0.34*	3.31 ± 0.29*
F <sub>Na</sub>	(%)		0.49 ± 0.05	0.48 ± 0.06	0.49 ± 0.05	0.58 ± 0.15*	0.69 ± 0.03*
E <sub>K</sub>	(μEq/min)		1.62 ± 0.12	1.15 ± 0.02	1.45 ± 0.17	2.02 ± 0.20*	2.02 ± 0.21*
F <sub>K</sub>	(%)		10.6 ± 1.12	10.3 ± 1.10	11.1 ± 1.04	11.4 ± 1.18	12.6 ± 1.30*
K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup>	(%)		71.7 ± 6.80	70.5 ± 7.12	75.5 ± 1.05	65.2 ± 4.43°	61.0 ± 0.42?
C <sub>osm</sub>	(ml/min)		0.27 ± 0.03	0.18 ± 0.02°	0.24 ± 0.03	0.30 ± 0.04	0.37 ± 0.05*
T <sub>H2O</sub> <sup>C</sup>	(ml/min)		0.15 ± 0.02	0.09 ± 0.01°	0.12 ± 0.02	0.09 ± 0.02	0.06 ± 0.02°

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

측뇌실내에 투여한 실험 6예를 종합한 것이다. 여기에서도 작용양상이 0.5 mg/kg, icv에서 나타난 것과 유사하였다. 다시 설명하면 GLY 투여 후 세 번째와 네 번째 기에서 유의성인 요량 증가와 더불어 E<sub>Na</sub>와 E<sub>K</sub>가 증가하였다. 이때 요량의 증가율은 대조치에 비하여 각각 175%와 22.5%였다.

## 고 찰

K<sup>+</sup> channel 차단제인 glibenclamide(GLY)가 토끼의 신장기능에 미치는 영향을 검토하였다. GLY를 정맥내 투여시 요량의(vol)의 증가와 더불어 요중 Na<sup>+</sup>과 K<sup>+</sup>의 배설량(E<sub>Na</sub>, E<sub>K</sub>) 및 요중 Na<sup>+</sup>과 K<sup>+</sup>의 배설분율(F<sub>Na</sub>, F<sub>K</sub>)이 증대하였다. 나아가 삼투질 제거율(C<sub>osm</sub>)과 자유수 흡수율(T<sub>H2O</sub><sup>C</sup>)의 증가와 요중 Na<sup>+</sup> 배설량에 대한 K<sup>+</sup>의 배설량의 비(K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup>)도 증

가하였다. 신혈류량(RPF)는 변화가 없었으나 사구체 여과율(GFR)은 감소하였다. 따라서 여과분율(FF)도 감소하였다. GLY를 한쪽 신장동맥내 투여하였을 때 투여신장에서는 GFR와 RPF의 감소와 더불어 요량의 유의성인 감소가 나타났다. 그러나 대조신에서는 별다른 신장기능의 변화가 관찰되지 않았다. 측뇌실내에 투여한 GLY는 정맥내 투여시 작용이 나타나지 않는 적은 양에 의하여 요량의 증가와 더불어 E<sub>Na</sub>, E<sub>K</sub> 및 F<sub>Na</sub>와 F<sub>K</sub>의 증대를 나타내었다. 이상의 결과로 보아 정맥내 투여한 GLY는 중추를 통한 신세뇨관내의 전해질 재흡수 억제에 의한 이뇨작용을 나타내는 것으로 평가된다. 정맥내 투여한 GLY의 이뇨작용이 중추적이라는 것은 첫째, GLY를 한쪽 신장동맥내 투여하였을 때 투여신장에서 이뇨작용이 나타난 것이 아니고 오히려 항이뇨작용이 나타났으며 둘째, 측뇌실내 투여하였을 때 정맥내 투여

시 아무런 반응을 나타내지 않는 양에서 요량의 증대가 나타났기 때문이다. 이때 이뇨작용 기전이 신세뇨관에서 전해질의 재흡수 억제에 의한다고 생각하는 것은 요종의  $\text{Na}^+$ 과  $\text{K}^+$ 의 배설량( $E_{\text{Na}}$ ,  $E_{\text{K}}$ )과 요종  $\text{Na}^+$ 과  $\text{K}^+$ 의 배설분율( $F_{\text{Na}}$ ,  $F_{\text{K}}$ )이 다같이 증가하였으나 신장의 혈류역학적 기능인 신장 혈류량(RPF)의 변화는 나타나지 않았고 오히려 사구체 여과율(GFR)이 감소하였기 때문에 정맥내 투여한 GLY의 이뇨작용이 신혈류역학적 개선에 의한 것이 아니고 신세뇨관에서의 작용으로 판단된다. 나아가 신세뇨관에서 작용점은 Henle's loop로 사료된다. 그 이유는 첫째  $C_{\text{osm}}$ 와  $T_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{C}}$ 의 증대현상이다. 여기에서  $T_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{C}}(C_{\text{osm}}-V)$ 가 증대하였다는 것은 자유수제거율( $C_{\text{H}_2\text{O}}=V-C_{\text{osm}}$ )이 감소하였다는 것을 의미한다. 따라서  $C_{\text{osm}}$ 와  $T_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{C}}$ 와 같이 증대된다는 것은 근위세뇨관이 아님을 확실하다. 따라서 Henle's loop나 원위세뇨관에서의 작용으로 판단하는데 이때  $\text{K}^+/\text{Na}^+$ 비가 증가하였다는 것은 원위세뇨관이 아님을 의미한다.  $C_{\text{osm}}$ 와  $C_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 관계를 검토하여 작용점을 결정하는 이론(Suki 등, 1965)에 의하면 근위세뇨관에서는 전해질의 재흡수가 능동적으로 일어나게 되고 이에 따라서 신장의 간질조직과 신세뇨관과의 삼투압 차이에 의하여 수분의 재흡수가 수동적으로 야기되므로 여기에서 전해질의 재흡수 억제에 의한 이뇨작용을 나타내는 경우  $C_{\text{osm}}$ 와  $C_{\text{H}_2\text{O}}$ 가 동시에 증가하게 된다. 다시 설명하면  $C_{\text{osm}}$ 는 증가하나  $T_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{C}}$ 는 감소하게 된다. Henle's loop에서 전해질이 간질 사이로 능동적으로 재흡수되거나 수분의 이동은 거의 이루어지지 않는다. 따라서 여기에서의 전해질 재흡수 억제는  $C_{\text{osm}}$ 는 증가하나  $C_{\text{H}_2\text{O}}$ 는 감소( $T_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{C}}$  증가)하게 된다. 또한 원위세뇨관에는  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  교환 pump의 활성화에 의하여  $\text{Na}^+$ 이 재흡수 되므로 여기에서의 재흡수 억제로 Henle's loop에서와 같이  $C_{\text{osm}}$ 와 증가와  $C_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 감소( $T_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{C}}$  증가)현상이 나타난다. 그러나 원위세뇨관에서  $\text{Na}^+$  재흡수 억제가 일어나는 경우는  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  교환 pump의 작용이 억제되는 경우이므로  $\text{K}^+/\text{Na}^+$ 의 감소현상이 나타나게 된다. 그러나 본 실험에서는  $\text{K}^+/\text{Na}^+$ 비가(Table I, II)증가하는 것으로 나타났기 때문에 원위세뇨관이 아니라고 생각된다. Henle's loop에서  $\text{Na}^+$ 재흡수의 억제가 일어나는 경우 원위부부에 있는  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  교환 pump에  $\text{Na}^+$ 의 부하가 증가하게 된다. 이에 따라 신체의 보상적 차원에서  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  교환 pump의 활성화가 일어나게 된다. 그결과  $\text{K}^+/\text{Na}^+$ 비의 증대가 나타나는 것으로 사료되어진다(Hardman 등, 1996; Arieff and De Fronzo, 1985; Kokko and Tannen, 1986; Schrier, 1985). 한편 한쪽 신동맥내 투여한 GLY의 투여신장에서의 항이뇨작용은 신세뇨관에서는 전혀 영향을 미치지 않고 신장 혈류역학적 억제에 의하는 것으로 평가되었다. 그 이유는 요량의 감소와 더불어 신혈류역학적 기능인 GFR와 RPF가 현저하게 감소하였고  $E_{\text{Na}}$ 도 뚜렷하게 감소하였다. 그러나  $F_{\text{Na}}$ 는 오히려 증가하였다. 이것은  $E_{\text{Na}}$ 의 감소는 GFR이 감

소하는 결과에 그 원인이 있으며 결코 신세뇨관에서  $\text{Na}^+$ 의 재흡수의 촉진에 의한 것이 아님이 확실하다. 만약  $E_{\text{Na}}$ 의 감소가 신세뇨관내의  $\text{Na}^+$ 재흡수 촉진에 의한 것이라면  $F_{\text{Na}}$ 가 동시에 감소하게 된다. 그러나 본 실험에서는  $F_{\text{Na}}$ 가 증가하였다. 신혈류역학적 감소에서 신장의 수입관과 수출관의 관계(Voltin, 1973)를 검토하면 수입관(vas afferens)이 수축하여 신장 혈류량이 감소하는 경우, RPF와 더불어 GFR가 동시에 감소하므로 FF는 별다른 변화를 나타내지 않는다. 그러나 수출관(vas efferens)이 수축하는 경우에는 RPF는 감소하나 GFR는 오히려 증가하게 된다. 따라서 FF는 증가하게 된다. 반대로 vas efferens가 확장하는 경우 RPF가 증가하나 GFR이 감소하게 되므로 FF가 감소하는 현상이 발생하게 된다. 본 실험의 결과는 GFR와 RPF가 다같이 감소하였을 뿐 아니라 FF도 유의있는 감소가 나타났다. 결과적으로 GFR와 RPF가 동시에 감소하되 RPF의 감소를 이 현저히 적었다는 것을 의미한다. 이것은 수입관 수축과 더불어 수출관의 확장 가능성을 배제할 수 없음을 뜻한다. 이런 결과는 GLY를 정맥내 투여하였을 때(Table I, II)에도 나타났다. Table II에서 관찰하면 GFR는 감소하였으나 RPF는 변화하지 않거나 증가(제3기)하는 양상이 나타남으로써 이때의 FF는 감소하는 결과를 나타내었다. 이런 점들을 종합하여 검토하였을 때 정맥내 또는 중추적 투여(개에서의 경동맥내, 토끼에서의 측뇌실내 투여)에서 개(고 and 임, 1999)나 토끼에서 다 같이 이뇨적으로 작용하였으나 한쪽 신동맥내 투여시에는 개에서는 실험신을 비롯한 대조신에서도 이뇨작용을 나타낸 데 반하여(고 and 임, 1999) 토끼에서는 실험신에서만 항이뇨 작용이 나타났다. 결과적으로 GLY의 신장작용은 동물의 종차가 있음을 확인할 수 있었다.

## 참고문헌

- Arieff, A. I. and De Fronzo, R. A. (1985) Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders, 1st ed. Churchill Livingstone, New York, pp. 511-659.
- Clark, M. A., Hunphrey, S. J., Smith, M. P. and Ludens, J. H. (1993). Unique natriuretic properties of the ATP-sensitive  $\text{K}^+$  channel blocker glyburide in conscious rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **265**, 933-937.
- Feldman, J. M. (1985) Glyburide : A second generation hypoglycemic agent. History, chemistry, metabolism pharmacokinetics, clinical use and adverse effects. *Pharmacotherapy*, **5**, 43-62.
- Hardman, J. G., Molinoff, P. B. and Gilman, A. G. (1996). Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th. ed. McGraw-Hill, New York, pp. 685-715.
- 고석태, 임광남 (1999) ATP 의존성  $\text{K}^+$  channel 차단작용이 있는 glibenclamide가 개의 신장기능에 미치는 영향. *응용약물학회지*, **7**, 249-256.

- 고석태, 임광남, 정경희 (1999) ATP 의존성 K<sup>+</sup> channel 차단제인 glibenclamide의 중추적 이뇨작용에 대한 신장제거와 cromakalim의 영향. *약학회지*. **43**, 674-681.
- Kokko, J. P. and Tannen, R. I. (1986). *Fluids and Electrolytes*, 1st ed. Saunders, Philadelphia. pp. 398-512.
- 문영벽 (1964) 측뇌실내 phenoxybenzamine이 5-hydroxytryptamine 작용에 미치는 영향. *전남의대 잡지*. 1, 131~142.
- Phillips, B. A. (1944) *Quantitative Clinical Chemistry*. Vol. 2., Methods. edited by J. P. Peters and D. D. Van Slyke, Williams & Wilkins.
- Quast, U. and Cook, N. S. (1989) In vitro and in vivo comparison of two K<sup>+</sup> channel openers, diazoxide and cromakalim and their inhibitor by glibenclamide. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **250**, 261-271.
- Schrier, R. W. (1985) *Manual of Nephrology*, 2nd ed. Little Brown, Boston/Toronto. pp. 63-82,
- Skilman, T. G. and Feldman, J. M. (1981) The pharmacology of sulfonylurea. *Am. J. Med.* **70**, 361-372.
- Smith, H. W., Finkelstein, N., Aliminoso, L., 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.* **21**, 388-404.
- Snedecor, G. W., and Cochran, W. G. (1980) *Statistical Methods*, 7th. ed. Iowa State Univ.
- Suki, W., Rector, F. C. Jr. and Seldin, D. W. (1965). The site of action of furosemide and other sulfonamide diuretics in the dog. *J. Clin. Invest.* **44**, 1458-1465.
- Voltin, H. (1973). *Renal Function, Mechanisms Preserving Fluid and Solute*. Little Brown. Boston. p. 89.
- Wang, W., Sackin, H. and Geibisch, G. (1992) Renal potassium channel and their regulation. *Annu. Rev. Physio.* **54**, 81-96.
- Zini, S., Ben-Ari, Y. and Ashcroft, M. L. (1991) 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**, 566-573.