

Erythropoietin 유발 고혈압 발생에 미치는 산화 질소의 역할

전남대학교 의과대학 내과학교실, 생리학교실

김수완, 정택권, 정권, 이성철, 김남호, 강대길, 이종은*, 최기철, 강영준

만성신부전환자의 빈혈치료제로써 필수약제인 erythropoietin (rHuEpo)의 주부작용인 고혈압의 발생 병인에 미치는 NO계 역할을 규명하고자, 5/6 신절제된 흰쥐 (Sprague-Dawley, male, 200-250 g)에서 rHuEpo (200 U/kg s.c. two times per week)나 vehicle을 투여 한후 이둘군에서 신기능, 적혈구용적율 및 혈압변화 양상을 조사하고, 혈장, 요 및 신장에서 NO 대사산물인 NOx (nitrite + nitrate) 측정하여 정상대조군쥐와 비교 분석하였다. 5/6 신절제후 6주간 요독성 빈혈을 유발시킨후, rHuEpo 또는 vehicle을 6주간 투여 하였다. rHuEpo나 vehicle 투여시작 6주후(5/6 신절제 12주후)에 thiopental (50 mg/kg, ip) 마취하에 우측대퇴 동맥에 PE-50 tube를 삽관후 직접법으로 동맥혈압을 측정하였다. 혈압측정이 끝난후 흰쥐를 죽여서 심장으로부터 혈액을 채취하여 신기능, 적혈구용적율 및 혈장 NOx을 측정하였으며, 방광에서 소변을 모아 요중 NOx을 측정하였다. 대동맥 및 신장을 얻어서 즉시 액체질소로 얼려 -70°C에 보관한다음 조직내 NOx 측정 및 nitric oxide synthase(NOS)에 대한 Western blot analysis에 이용하였다. 만성신부전에서 rHuEpo 투여가 내피의존 및 비의존 혈관 이완제에 대한 혈관 이완 반응에 어떠한 변화를 일으키는지를 알아보기 위하여 만성신부전군의 흉부대동맥을 phenylephrine (3.5×10^{-6} mol/L)으로 수축시킨 다음 내피유리 이완 인자인 NO 의존성 혈관 이완제인 acetylcholine과 내피유리 이완인자 비의존성인 nitroprusside에 의한 용량반응 곡선을 분석하였다.

6주간 rHuEpo를 사용한 만성신부전 쥐에서 vehicle 투여 만성신부전군에 비해 적혈구용적율 (41.6 ± 2.9 % vs 34.9 ± 0.9 %, $p < 0.05$)의 유의한 상승과 더불어, 평균동맥압(165 ± 6 mmHg vs 147 ± 11 mmHg, $p < 0.05$)의 상승을 보였다. 혈청 creatinine농도는 vehicle 투여(0.87 ± 0.21 mg/dl) 및 rHuEpo 투여 만성신부전 흰쥐(0.82 ± 0.19 mg/dl)에서 대조군(0.41 ± 0.12 mg/dl)에 비해 유의하게 높았다. 혈장 및 신장 NOx는 세군간에 유의한 차이는 보이지 않았다. 뇨중 NOx는 정상대조군, vehicle 투여 5/6 신절제군 및 rHuEpo 투여 5/6신절제군에서 각각 1437 ± 236 μ M, 689 ± 139 μ M, 644 ± 124 μ M로 vehicle 투여 5/6 신절제군과 rHuEpo투여 5/6신절제군에서 대조군에 비해 유의하게 낮았다 (각각 $p < 0.01$). 만성신부전군의 흉부대동맥에서 acetylcholine 및 nitroprusside에 대한 혈관 이완반응은 양군에서 모두 용량의존이완반응을 보였으며, 그 정도는 유의한 차이를 보이지 않았다. 신장에서 Western blot 분석을 이용한 endothelial NOS의 발현은 만성신부전군에서 대조군에 비해 유의하게 감소되어 있었으나, vehicle 투여군 및 rHuEpo 투여 5/6신절제군 양군간에는 유의한 차이를 보이지 않았다.

이상의 결과로 만성신부전에서 rHuEpo 투여는 빈혈의 교정과 더불어 기존의 고혈압을 악화시켰으나, 이의 병인에 NO계의 영향은 작용하지 않을 것으로 사료된다.

Cyanate가 erythropoietin에 미치는 영향

문교철

계명대학교 의과대학 생화학교실

말기 신부전 환자에서 흔히 동반되는 빈혈의 원인으로는 erythropoietin(EPO)의 생성 감소와 함께 적혈구 생성에 대한 억제제의 존재를 들 수 있다. Urea가 EPO에 대한 억제제로서의 역할을 할 수 있는지를 검토하기 위하여, 생체 내에서 urea가 자연적으로 변환되어 생성되며 특히 말기 신부전 환자에서는 urea 치에 따라서 농도가 증가한다고 보고된 cyanate와 EPO를 반응시켜 보았다. 일정 농도 하에서 시간이 지남에 따라 EPO와 cyanate의 반응 정도는 증가하였으며, 일정 시간 동안에는 cyanate의 농도가 증가함에 따라 EPO와 cyanate의 반응 정도도 증가하였다. EPO가 cyanate와 반응하면 생리적 활성이 소실되는지 여부를 평가하기 위하여 흰쥐를 증류수만을 주입한 제 1군, cyanate만을 주입한 제 2군, EPO 만 주입한 제 3군, EPO를 cyanate와 반응시킨 후 주입한 제 4군으로 나누어 백혈구, 적혈구, hemoglobin 및 hematocrit치를 측정하였다. 각각 3일 및 3주간의 관찰에서 EPO를 cyanate와 반응시킨 제 4군은 EPO만 주입한 제 3군에 비해 EPO의 효과가 소실되었다. 즉, EPO만을 투입한 제 3군은 EPO 주입 후 3일에서는 급성 실험을 극복하는 반응을 보였으며 EPO 주입 후 3주에는 적혈구, hemoglobin 및 hematocrit치의 증가를 보였다. 제 4군에서는 3일 및 3주군 모두에서 EPO의 효과가 소실되어 대조군인 제 1군 혹은 제 2군과 비슷한 수치들을 보였다. 이 실험 결과로 보아 urea에서 생성되는 cyanate가 EPO 활성 감소의 하나의 원인이라 생각되며, 말기 신부전 환자에서 urea 농도가 높아 cyanate의 농도가 높으면 높을수록, 그리고 cyanate에 EPO가 노출되는 시간이 길면 길수록 EPO는 더 많이 변형되며 이에 따르는 생리적 활성을 소실하는 것으로 생각된다.