□ 심포지움 □

신장에서 일산화질소(Nitric Oxide)의 역할

전남대학교 의과대학 생리학교실, 내과학교실*

이 종 은·유 광 재·최 기 철*

Nitric Oxide and Renal Function

Jongeun Lee, M.D., Kwangjay Yoo, M.D. and Ki Chul Choi, M.D.*

Departments of Physiology and Internal Medicine, Chonnam University Medical School, Kwangju, Korea*

서 론

혈관내피층은 혈관평활근 긴장 조절, 지혈, 평활근 성장 등에 관여하며 고혈압과 경화증의 표적이 된다. 이가운데 평활근층의 기능에 대한 조절역할은 비교적 근래에 알려진 것으로 내피세포층에서 합성되고 유리된 물질들이 인접 평활근층에 이르러 이완 또는 수축을 일으키게 된다는 것이다.

1980년 Furchgott와 Zawadzki는 적출동맥표본이 내피세포층 존재하에서 acetylcholine (ACh)에 대하여 이완을 일으킴을 보고 내피세포층이 이완에 필수적임을 시사하였으며, 뒤에 이를 endothelium-derived relaxing factor (EDRF)라 명명하게 되었다[1]. 내피세포는 prostacyclin을 합성, 유리시키는 주요한 장소임이 이미 알려져 있었으므로 ACh에 의한 이완효과에 관여하는 EDRF의 본체는 먼저 prostanoid의 일종일 것으로 생각되었다. 그러나 cyclooxygenase 억제제가 이 이완을 차단시키지 못하였고 또한 토끼나 쥐의 대동맥처럼 prostanoid에 의해 이완되지 않는 혈관에서도 이완효과가 나타났기 때문에 prostacyclin일 가능성이 배제되었다.

한편 EDRF의 이완효과가 평활근내 cGMP치 상승과 관련되어 있음이 알려지게 되고 이와 같은 효과는 기왕에 사용되고 있는 nitrovasodilator들의 효과와 일치하기 때문에 EDRF의 본체는 내인성 nitrate일 것으로 생각되었다. 이러한 가운데 EDRF가 곧 일산화질소(nitric oxide, NO)이거나 그와 밀접히 관련될 물질일 것으로 제안되었으나(1986년) 양자가 서로 비슷한 약리학적 성상을 갖는다(Table 1)해서 "EDRF=NO"를 성립시킬 수 없음은 물론이다. 실제로 내피세포가 NO를 유리시킬 뿐 아니라 유리된 NO의 양이 EDRF의 효과를 설명하기에 충분한 양이어야만 한다. 마침내 이듬해인 1987년 EDRF의 본체가 soluble guanylyl cyclase를 자극하는 NO 임이 밝혀지게 되었다[2]. 우리는 지난 100년이상 임상에서 여러가지 nitrodilator를 치료에 사용함으로써 실제로 우리 몸안에 있는 NO의 효과를 흉내내고 있었던 것이다.

1. NO 합성과 유리

NO는 내피세포로부터 지속적으로 유리되며 물리적 자극(shear stress, pressure), 저산소증(hypoxia), autacoid, 기타 여러가지 국소 및 순환 호르몬에 의한 receptor 활성화 등에 의해 유리가 촉진되며 그 반응은 종에 따라 다르고 또 혈관부위에 따라 크게 다르다.

NO는 내피세포뿐 아니라 혈소판, 신경세포(소뇌, 전뇌, 비콜린성 비아드레날린성 신경, 감각신경), 부신, 중성백혈구, 대식세포, Kupffer 세포 등에서도 만들어진다. L-Arginine의 구아니딘기 질소 원자가 산화되고 이어서 불안정한 hydroxy-L-arginine을 거쳐 L-citrulline과 NO가 된다. 이 때에 cofactor로서 NADPH, FAD, FMN, tetrahydrobiopterin이 필요하다. NO 유리량은 L-arginine, L-citrulline에 의해 증가되지만 정상적으로 내피세포내에서 L-arginine 농도는 매우 높아서 이것이 합성과정의 율속인자(rate-limiting factor)는 아니다.

Table 1. Identical Pharmacological and Chemical Properties of EDRF and NO

1. Chemically unstable with half-life of 3-5s under assay conditions
2. Spontaneous inactivation in the presence of oxygen or superoxide anion
3. Chemical stabilization by superoxide dismutase or acidic pH
4. React identically with sulfanilic acid ozone
5. Very lipophilic in nature; readily permeate biological membranes
6. High binding affinity for and reactivity with heme iron in hemoglobin, myoglobin, and soluble guanylate cyclase to form corresponding nitrosyl-heme adduct
7. Biological actions rapidly terminated by hemoglobin and myoglobin
8. Heme-dependent activation of soluble guanylate cyclase; inhibition by methylene blue
9. Stimulation of cyclic GMP formation in vascular tissue and platelets
10. Vasodilation of artery and vein
11. Inhibition of platelet aggregation and adhesion to endothelial surface

NO는 NO synthase (NOS)에 의해 만들어진다. 지금까지 적어도 세 가지 isoform의 NOS가 존재한다고 알려졌으나 기능적으로는 constitutive form과 inducible form 두 가지로 나뉜다[3]. Constitutive form은 내피세포와 중추신경계에(신세뇨관 상피세포에도) 존재하며 Ca^{2+}/calmodulin 의존성으로 이 효소가 세포질내 Ca^{2+}을 증가시키는 first messenger에 의해 자극됨을 시사한다. 칼슘 ionophore A 23187과 methacholine에 의한 용량의존 이완은 칼슘이 없으면 억제되고 칼슘 길항제들은 이완반응을 억제할 뿐 아니라, 반대로 칼슘, dihydropyridine계 칼슘 자극제, A23187 등은 NO 유리를 일으키는 사실 등은 NO 유리에 세포외 칼슘이 필요하며 내피세포의 분비가 다른 분비세포들에서와 비슷한 기전일 것임도 시사한다. 실제로 배양 내피세포에서 NO 유리자극제는 phospholipase C를 자극하여 세포내 이차매개자로서 inositol trisphosphate를 낸다. Phorbol ester는 NO를 유리시키므로 이 분비과정에 protein kinase C가 관여함도 알 수 있다.

내피세포층에서 신전에 의해 활성화되는(stretch-activated) 이온 channel들은 칼슘 투과성이 있으며 그 열림의 빈도는 shear-stress에 의한 신전의 정도에 따라 결정된다. 그러나 내피세포에서의 칼슘 channel 유형과 칼슘유입 경로는 아직 확실치 않다. 일부 연구자들은 칼슘 길항제의 NO 유리 억제효과를 관찰하지 못하여 내피세포가 기능적으로 전압의존(voltage-dependent) 칼슘 channel을 갖지 않는 것으로 생각하기도 한다.

Inducible form은 처음에 대식세포에서 발견되었는데 이후 백혈구, 혈관평활근에서도 발견되었으며 constitutive form과 달리 Ca^{2+}/calmodulin 비의존성이고 endotoxin (bacterial lipopolysaccharide), cytokine (tumor necrosis factor, IL-1β) 등에 의해 유도된다. 뇌와 내피세포 NOS는 일시적으로 calcium-mobilizing agonist에 의해 조절되는데 비하여 대식세포 NOS는 DNA 전사단계(transcription level)에서 조절된다. 따라서 NO를 최대로 합성하는 데까지 이르려면 8~12시간이 걸리지만 일단 활성화가 유도되면 대량 생산할 뿐 아니라 오랫동안(시간, 날) 지속되며 DNA 전사 억제제, 단백합성 억제제 등에 민감하다. Endotoxic shock 때 보이는 저혈압은 inducible form의 활성화에 기인한 것으로 설명할 수 있으며, steroid 투여에 의해 NOS 활성화가 약화되는 것으로 보아 mineralocorticoid에 의해 나타나는 말초저항증가와 혈압상승은 NO 감소가 원인이 되는 것으로 생각된다.

NO는 내피세포에 축적되어 있다가 칼슘뿐 아니라 산소 의존 경로에 의해 유리된다. Ascorbic acid, catecholamine, phenidone 등의 antioxidant는 NO를 불활성화하므로 NO가 산화된 물질임을 알 수 있으며 또한 그 생물학적 효과가 나타나기 위해서는 oxidized state가 필수적임도 알 수 있다. NO는 superoxide radical에 의해 불활성화되며 반대로 superoxide dismutase와 같은 free radical scavenger에 의해 효과가 항진된다.

L-Arginine의 구아니딘기의 질소원자가 안정된 유기 radical로 치환된 유사체에 의해 NO 합성이 억제된다[4]. 예를 들면 N^G-monomethy-L-arginine (L-

NMMA), N^G-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) 등은 NO 합성과 내피의존이완을 억제하는데 그 과정의 화학적 성상은 확실히 밝혀지지 않았으나 NO 전구물질인 L-arginine과 상경억제되는 과정인 듯하다.

NO의 조직함량은 NOS 활성과 합성된 NO의 반감기에 의해 결정된다. NO 합성 억제제가 혈장에서 발견되는데 두개의 메틸기가 L-arginine의 구아니딘기 질소원자에 붙은 dimethyl-L-arginine이다[5]. 순환 NOS 억제제가 존재한다는 사실은 NO 합성에 조절기능이 있음을 암시한다. 또 NO는 NO_2와 NO_3로 신속히 파괴되는데 그 반감기는 "protector molecule"에 의해 연장될 수 있다(S-nitrosothiol adduct)[6].

내피세포는 NO 이외에 Na, K-ATPase activator[7], ammonia[5] 등의 이완인자도 유리시킨다. 개의 관상동맥에서 ACh에 의해 유리된 인자는 혈관평활근의 과분극과 이완을 일으키는데 Na, K-ATPase 억제제인 ouabain에 의하여 과분극은 막을 수 있으나 이완효과는 지속된다[8]. 즉 EDRF와 endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF)는 서로 다르다(Table 2).

결국 내피의존이완은 적어도 세가지 다른 인자 즉 EDRF, EDHF와 PGI_2에 의해 일어난다. 이 가운데 EDRF만에 의한 이완은 indomethacin을 함유한 고농도 K^+ 배지에 ACh을 첨가할 때 얻을 수 있다. 그리고 L-NMMA에 의해 EDRF 생산을 차단하고 indomethacin에 의해 PGI_2를 차단한다면 EDHF 만에 의한 이완효과를 얻을 수 있다.

2. NO의 작용기전

NO는 생리적 농도(1~100 nmol/L)에서 다양한 생물학적 효과를 낸다. NO receptor는 soluble guanylyl cyclase의 heme moiety일 것으로 생각된다. NO가 평활근 세포의 이 효소를 자극하면 세포질내 cGMP 치를 높이게 된다. Hemoglobin, Fe^{2+}와 myoglobin은 NO 억제제로서 NO가 ligand binding site (iron atoms)에 결합하게 된다. cGMP에 특이한 phosphodiesterase 억제제는 NO 작용을 강화시킨다. 탈분극과 ouabain은 NO에 의한 혈관이완효과를 억제하므로 NO의 분비 및 작용에는 Na pump가 관여하고 있음을 알 수 있다.

cGMP 증가는 결국 세포내 유리 칼슘을 감소시켜 이완효과를 내는데 그 기전으로 생각되는 것들을 요약하면 (1) IP_3 생산 억제 (2) 세포내 칼슘 sequestration 자극 (3) myosin light chain의 탈인산화(dephosphorylation) 증가 (4) receptor 작동 칼슘 channel 억제 (5) cGMP 의존 protein kinase 활성화 (6) 세포막 칼슘-ATPase 자극 (7) 세포막 K channel 투과성 증가로 인한 막의 과분극화 등이다. 그러나 이완효과가 오로지 cGMP에 의해서만 일어나는가 또는 NO의 다른 작용들도 관련되어 있는가는 미상이다.

혈소판에서도 NO는 soluble guanylyl cyclase를 활성화시켜 cGMP 치를 높이며 궁극적으로는 혈관 평활근 이완과 같은 기전으로 세포내 유리 칼슘 농도를 떨어뜨려 응집 억제효과를 낸다.

3. 혈압의 조절

NO의 기초분비는 혈관기능을 조절한다. 동맥은 순환계의 low volume/high pressure system으로서 강력한 국소 혈관확대기전이 있어야만 동맥압의 변화없이 신속한 혈류를 가능케 함으로써 심장의 일을 덜어줄 수 있다.

내피층을 억제하면 여러가지 물질에 의한 혈관수축효

Table 2. Comparison of EDRF and EDHF

	EDRF	EDHF
Effects	Vasorelaxation	Hyperpolarization
Released by	M_2 receptor activation	M_1 receptor activation
Inhibited by	HbO_2, methylene blue	↑ $[K^+]_o$
Nature	NO	?
Membrane potential	No change	Hyperpolarization
Blocked by Hb	++	+
Mode of action	cGMP synthesis	Activation of Na, K-ATPase Opening K channel

과가 강화된다. 즉 내피층은 norepinephrine, serotonin, endothelin에 의한 수축반응을 억제하는데 이 억제효과는 NO 합성억제제에 의해 거의 막을 수 있다[4,9]. 즉 NO가 수축효과를 길항하고 있음을 알 수 있으며 NO에 의해서 혈관평활근의 수축기전이 억제되거나 또는 이 수축제들에 의해서 NO 분비가 억제될 가능성을 시사한다.

어떤 동맥에서는 norepinephrine이 내피세포 α_2-adrenoceptor를 활성화시켜 NO를 유리시킨다[10]. 그외에도 5-HT_1, vasopressin (V_1), endothelin (ET_B) receptor 등이 NO 유리에 관련되어 있다. 이와 같이 순환 호르몬의 혈관효과는 NO 유리에 의하여 영향받으며 주어진 자극에 의한 NO 유리는 endothelial receptor expression에 따라 또는 혈관계에 따라 다르다.

ACh은 순환 호르몬이 아니므로 NO 유리 자극제로서의 기능이 확실하지 않다. 적출 저항동맥에서 ACh은 내강의 반대편으로부터 혈관벽을 투과하여 NO 유리를 일으킨다[11]. 따라서 콜린성 신경지배하의 미세순환계(예 : 위점막)에서 NO가 muscarinic agonsit에 의한 혈관확대효과 발현에 관여한다. 뇌 세동맥 내피층은 국소에서 만들어진 ACh이 autocrine mechanism에 의해 NO를 유리시킬 수 있다[12].

정맥에서는 처음에 NO의 이완효과가 없다고 알려졌으나 정맥에서도 NO가 직접 유리되거나 또는 동맥에서 나오는 NO가 정맥을 이완시킬 수 있음이 밝혀지게 되었다(그러나 그 이완효과는 대체로 동맥에 비하여 작다). 이는 정맥에 내인성 NO가 없더라도 receptor만 있을 가능성 또는 동맥과 정맥의 endothelial factor가 다를 가능성을 암시하는 것이기도 하다. 사람에서 생체내 실험결과에 의하면 NO가 직접 정맥혈관 이완인자임이 확실하다. 손등의 큰 정맥혈관의 내피층을 파괴하면 ACh에 의한 이완반응이 사라지고 수축이 일어나지만 glyceryl trinitrate에 의한 이완반응은 여전하다.

말초혈관저항을 결정하는 저항혈관에서도 내피의존 이완현상을 보인다[9,11]. NO 억제제인 hemoglobin 또는 L-NMMA 등의 주입은 말초저항과 혈압을 올리며 또 L-NMMA는 ACh 주입에 대한 혈관확대반응도 억제한다[13,14]. 이러한 효과들은 L-arginine에 의해 가역적인 것이기 때문에 내피층의 NO는 기초상태에서나 또는 자극에 의해 유리될 때에 모두 혈관의 긴장을 조절함으로써 혈압을 조절하는 효과가 있음을 알 수 있다.

NO는 심혈관계 조절에 관여하는 호르몬들에도 억제효과를 낸다. 개의 혈관을 ACh으로 자극했을 때[15] 또는 배양 돼지 내피세포로부터 bradykinin에 의해 유리되는 NO는 신장절편의 renin 유리를 감소시킨다[16]. 반대로 L-NMMA는 신장의 renin 유리를 증가시키며, meclofenamate로 prostaglandin 합성을 억제하더라도 L-NMMA의 renin 자극효과는 영향을 받지 않는다. Guanylyl cyclase를 억제하는 methylene blue는 renin 유리억제효과를 차단한다. Shear-stress에 의한 NO 유리는 신장의 "renin-baroreceptor mechanism"을 설명할 수 있다. 쥐 심방에서는 내피층을 제거하거나 또는 hemoglobin, methylene blue, hydroquinone 따위의 NO 억제제가 atrial natriuretic peptide (ANP)의 기초분비량을 증가시키므로 관상혈관계 내피층이 ANP 유리를 억제함을 알 수 있다[17].

고혈압은 내피층 및 평활근층의 기능변화와 관련되어 있다. 즉 내피유래 이완인자 감소, 수축인자 유리증가, 그리고 이러한 인자들에 대한 혈관평활근 반응의 변화 등이다[9]. NO agonsit에 대한 내피의존 이완이 감소되는 기전은 고혈압의 종류에 따라 다르지만 결국 내피층 기능이상은 말초저항을 증가시키거나 뇌, 관상, 신순환계의 합병증 발생에 공헌하게 된다. 흰쥐에서 유전 자발고혈압의 대동맥은 ACh에 의해 도리어 수축된다[18]. Wistar-Kyoto 흰쥐에서도 노화에 의해 비슷한 양상이 나타나므로 고혈압과 노화는 내피의존 수축을 촉진한다 할 수 있으며[19] 이는 prostacyclin 이나 thromboxane A_2가 아닌 다른 cyclooxygenase product (PGH_2 ?)에 의해서 매개된다고 한다[20]. DOCA-salt 고혈압 흰쥐의 대동맥도 신전자극에 대한 내피의존 수축이 항진되어 있다[21]. 적어도 자발고혈압과 DOCA-salt 고혈압은 EDCF (PGH_2) 유리가 증가되기 때문에 내피의존 이완이 영향을 받는 것이며 NO나 prostacyclin 유리는 변화가 없다. 그러나 식염증가에 의한 고혈압은 NO 유리가 약화된 것으로 보이며 sodium nitroprusside에 대한 반응도 감소되어 있으므로[13] 이때에는 중층비후(medial hypertrophy)가 내피의존 이완반응을 감소시키는 데에 공헌한 것으로 보인다. Dahl 고혈압 흰쥐에서는 ACh에 대한 반응감소와 고혈압의 정도간에 상관관계가 있으며 항고혈압치료에 의해 혈압과 내피의존 이완이 모두 정상으로 된다[22]. 그러나 이차 고혈압에서 감소된 내피의존 이완반응이 대체로 고혈압의 원인이라기보다는 결과인

듯하다.

4. NO와 신장

신장의 혈관평활근, 방사구체세포, 혈관간세포, (세뇨관 세포)들은 NO에 반응하지만 신장내 NO 합성과 효과세포의 위치는 확실치 않다. Hemoglobin이 수출세동맥에서만 ACh에 의한 이완효과를 억제하고 수입세동맥에서는 억제효과가 없는 것으로 보아 수출세동맥은 NO를 유리시키나 수입세동맥은 다른 이완인자를 유리시키는 것으로 생각되기도 한다[23]. 그러나 수입소동맥에서(또는 사구체안에서) NO가 생산되어 혈관내에서 hemoglobin에 의해 치워지게(scavenge) 되면 NO의 수입소동맥에서 autocrine 작용은 그대로이지만 수출소동맥의 이완은 일어날 수 없는 것으로 해석할 수도 있다. 만일 수축이 사구체 전단계에서 일어난다면 신혈장류 감소나 사구체 여과율 감소가 비슷한 정도로 일어날 것이며, 사구체 뒤쪽에서만 수축이 일어난다면 적어도 사구체여과율 감소는 일어나지 않을 것이다. 그러나 NO에 의해 사구체여과율은 변화하지 않음이 대체로 인정되므로(아래 참조) NO는 수입소동맥이나 사구체에서 분비되고 NO가 억제되면 수입, 수출소동맥에서 모두 수축이 일어나는 것으로 봄이 타당할 듯하다. NO의 주요 생리기능은 신혈류 자동조절을 일으키는 근원수축반응(myogenic contractile response)을 조절하는 것이라 할 수 있다.

대부분의 혈관확대제는 신혈관확대 및 나트륨 이뇨를 일으키므로 NO의 신기능에 미치는 영향도 NO가 혈역학 변화를 일으키는가 또는 나트륨 이뇨작용이 있는가하는 연구로부터 시작되었다. Bradykinin은 신혈류, 요량, 나트륨 배설, K 배설 등을 사구체 여과율 변화없이 증가시키는데 bradykinin을 중지하면 이러한 지표들이 곧 대조치로 돌아온다[24]. 그리고 bradykinin의 신혈역학이나 나트륨 배설에 미치는 효과는 L-NMMA의 의해 차단되지만 L-arginine과 함께 L-NMMA를 주입하면 bradykinin 효과는 다시금 회복된다. 이러한 실험결과는 NO가 bradykinin에 의한 혈류반응과 나트륨 배설반응에 매개체임을 가리킨다.

ACh은 저혈압과 신혈관확대를 일으키지만 사구체 여과율에는 영향을 끼치지 않는다. 반대로 L-NMMA는 단독으로도 신혈관저항을 증가시키고 요중 cGMP와 신혈류를 감소시키며 ACh에 의해 일어나는 신혈류나 요량증가 효과도 차단하지만 이때에 나트륨 배설에는 영향을 끼치지 않는다[25].

위에 제시한 bradykinin과 ACh 효과는 이 두 약물이 prostaglandin 합성을 증가시켜서 NO 억제효과를 은폐시킬 수 있기 때문에[26] 모두 prostaglandin 합성을 억제하는 meclofenamate 처치하 실험결과이다. 그러나 prostaglandin이 ACh과 bradykinin의 신장작용에 얼마나 기여하는가에 대한 양적 고찰은 아직 없다. Prostaglandin과 NO 가운데 한가지가 억제된다면 그들의 상가작용으로부터 기대할 수 있는 것과 같이 혈관확대반응이 부분적으로 영향받는 것이 아니라 다른 한가지로 인하여 완전히 보상된다[27]. 이 prostaglandin과 NO 사이의 보상작용에 대한 기전은 미상이나 NO가 ACh의 prostacyclin 유리자극에 대해 가역적이며 용량의존 억제를 일으키는 사실로 보아 ACh은 우선적으로 NO를 자극하기 때문에 prostacyclin 합성이 이차적으로 낮아지는 것으로 생각된다. 그러나 NO를 억제한 상태에서는 ACh의 prostacyclin에 대한 자극효과가 완전히 나타나게 되어 NO 결핍에 대한 보상을 하게 된다.

모든 신혈관 확대제가 반드시 요중 나트륨 배설을 증가시키는 것은 아니며 단순한 혈류증가보다도 신혈류의 재분배가 어떻게 되느냐에 따라 다르다. 즉 bradykinin의 경우와 같이 신수질 혈류가 증가되고 간질의 정수압이 증가되어야 세뇨관 나트륨 재흡수가 억제된다[28]. 신수질 혈류증가와 간질 정수압 증가가 나트륨 이뇨를 일으키는 데에 prostaglandin E_2, NO가 매개하는 것으로 보인다. 신수질 혈류 증가는 수질 혈관 내피세포의 shear stress를 증가시켜 NO를 합성유리시키고, 이 NO가 수질의 혈역학 변동과 나트륨 배설의 연계자가 된다. 실제로 NO에 의한 대부분의 (85~90%) cGMP 형성은 내측 신수질에서 일어나며 이로 인해 수질혈류를 증가시키고 수질 산소분압을 유지시킨다. 세뇨관에서 NOS 기능은 잘 알려져 있지 않으나 배양 내피세포에서 유리된 NO는 적출 집합관에서 나트륨 수송을 감소시킴이 보고된 바 있다. NO의 나트륨 배설을 조절하는 역할은 용적확장에 의한 나트륨 이뇨효과가 NO 합성억제제에 의하여 감약되는 사실로도 알 수 있다[29].

NO 합성억제에 의한 효과는 적어도 부분적으로는 angiotensin II의 생물학적 효과이다[30]. 즉 조직 NO 함량이 낮아져 angiotensin II의 효과가 나타나게 된 것이다. L-NMMA에 의한 항나트륨 이뇨효과가 angioten-

sin II receptor 차단제 처치후에 감약되는 실험결과는 이러한 가능성을 증명하는 것이다. 그 기전이 무엇이든 간에 NO 합성감소는 신장의 pressure-natriuresis 곡선을 우측으로 이동시켜 양성 Na balance와 고혈압을 일으키게 된다.

내피세포는 신손상의 표적이 되기도 하며 또는 매개자이기도 하다. 쥐에서 허혈 급성 신부전시 ACh 이나 bradykinin에 대한 혈관확대반응이 소실되며, 정상 자동조절범위일지라도 신관류압이 감소되면 도리어 혈관수축을 일으킨다[5]. 허혈과 재관류는 내피세포의 NO 생산을 감소시켜 수축제에 대한 혈관평활근의 예민도를 증가시키기 때문인 것으로 생각된다. Hemoglobin과 myoglobin은 강력한 NO 억제제로서 비슷한 신혈역학 효과를 내는데 각각 용혈과 횡문근융해(rhabdomyolysis)때 신부전의 원인이 될 것으로 추측된다.

내피세포는 성장 촉진제 (보기 : platelet-derived growth factor)와 억제제(보기 : heparin sulfate)를 내기도 한다[6]. NO에 의해 혈관 평활근내 cGMP 합성이 증가되면 thymidine incorporation과 평활근과 혈관간 세포 증식을 감소시킨다. 그러므로 사구체 내피세포의 NO 유리는 growth factor 합성증가를 일으키는 상태에서 사구체의 구조를 유지하는 데에 관여하며 그 유리감소는 사구체 신염의 원인이라 할 수 있다. 즉 사구체 신염의 현저한 특징은 혈관간 세포, 내피세포, 사구체 상피세포의 증식이다.

NOS에 의한 NO 합성이외에도 신염 흰쥐에서 사구체는 L-arginine 으로부터 arginase에 의해 L-ornithine을 만들 수 있음이 발견되었다. 이와 같이 염증을 일으킨 사구체에 NOS와 arginase 두 경로가 존재하며 L-arginine에 대해 양자가 상경적이지만 그 병태생리적 의의는 확실치 않다. 또한 L-NMMA 나 dimethyl-L-arginine 같은 내인성 NOS 억제제가 만성 신부전 환자에서는 요중배설되지 않고 그 혈장농도가 증가되어 NO 합성을 억제하게 되므로 고혈압, 개체 방어기전 장애와 같은 합병증의 원인이 된다.

Cyclosporine 치료는 신독성과 고혈압을 일으키는데, 흰쥐 동맥에서는 ACh에 대한 혈관확대반응이 감소된다[31].

REFERENCES

1) Cherry PD, Furchgott RF, Zawadzki JV, Jothianandan D: *The role of endothelial cells in the relaxation of isolated arteries by bradykinin. Proc Natl Acad Sci USA* ***79****:2105-2110, 1982*

2) Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S: *Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature* ***327****:524-526, 1987*

3) Förstermann U, Pollock JS, Schmidt HH, Heller M, Murad F: *Calmodulin-dependent endotelium-derived relaxing factor/nitric oxide synthase activity is present in the particulate and cytosolic fractions of bovine aortic endothelial cells. Proc Natl Acad Sci USA* ***88****:1788-1792, 1991*

4) Rees DD, Palmer RMJ, Hodson HF, Moncada S: *A specific inhibitor of nitric oxide formation from L-arginine attenuates endothelium-depenent relaxation. Br J Phamacol* ***96****:418-424, 1989*

5) Lieberthal W, Wolf EF, Rennke HG, Valeri CR, Levinsky NG: *Renal ischemia and reperfusion impair endothelium-dependent vascular relaxation. Am J Physiol* ***256****:F894-900, 1990*

6) Garg UC, Hassid A: *NO-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. J Clin Invest* ***83****:1774-1777, 1989*

7) Boulanger C, Hendrickson H, Lorenz RR, Vanhoutte PM:*Release of different relaxing factors from cultured porcine endothelial cells. Circ Res* ***64****:1070-1078, 1989*

8) Rubanyi GM, Vanhoutte PM: *Ouabain inhibits endothelium-dependent relaxations to arachidonic acid in canine coronary arteries. J Pharm Exp Ther* ***235****:81-86, 1985*

9) Lüscher TF, Vanhoutte PM: *The endothelium: Modulator of cardiovascular function. Boca Raton, CRC Press, 1990*

10) Richard V, Tschudi M, Tanner FC, Lüscher TF: *Different activation of L-arginine pathway by bradykinin, serotonin and clonidine in coronary arteries. Am J Physiol* ***259****:H1433-1439, 1990*

11) Tesfamarian P, Halpern W: *Endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation in resis-*

tance arteries from hypertensive rats. Hypertension ***11****:440-444, 1988*

12) Parnevalas JG, Kelly W, Burnstock G: *Ultrastructural localization of choline acetyltransferase in vascular endothelial cells in rat brain. Nature* ***316****: 724-725, 1985*

13) Linder L, Kiowski W, Bühler FR, Lüscher TF: *Indirect evidence for the release of endothelium-derived relaxing factor in the human forearm circulation: Blunted response in hypertension. Circulation* ***81****:1762-1767, 1990*

14) Vallance P, Collier J, Moncada S: *Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. Lancet 997-100, 1989*

15) Vidal MJ, Romero JC, Vanhoutte PM: *Endothelium-derived relaxing factor inhibits renin release. Eur J Pharmacol* ***149****:40-402, 1988*

16) Boulanger C, Vidal-Ragout M, Fiksen-Olsen M, Romero JC, Vanhoutte PM: *Cultured endothelial cells release a non-prostanoid inhibitor of renin release. (Abstract) Clin Res* ***36****:539A, 1988*

17) Sanchez-Ferrer CF, Burnett JC, Lorenz RR, Vanhoutte PM: *Possible modulation of release of atrial natriuretic factor by endothelium-derived relaxing factor. Am J Physiol* ***259****:H982-986, 1990*

18) Lüsher TF, Vanhoutte PM: *Endothelium-dependent contractions to acetylcholine in the aorta of the spontaneously hypertensive rat. Hypertension* ***8****:344 -348, 1986*

19) Koga T, Takata Y, Kobayashi K, Takishita S, Yamashita Y, Fujishima M: *Age and hypertension promote endothelium-dependent contractions to acetylcholine in the aorta of the rat. Hypertension* ***14****:542-548, 1989*

20) Kato T, Iwana Y, Okamura K, Hashimoto H, Ito T, Satake T: *Prostaglandin H_2 may be the endothelium-derived contracting factor released by acetylcholine in the aorta of the rat. Hypertension* ***15****:475-482, 1990*

21) Rinaldi G, Bohr D: *Endothelium-mediated spontaneous response in aortic rings of deoxycorticosterone acetate-hypertensive rats. Hypertension* ***13****:256-261, 1989*

22) Lüscher TF, Vanhoutte PM, Raij L: *Antihypertensive treatment normalizes decreased endothelium-dependent relaxations in rats with salt-induced hypertension. Hypertension* ***9****:193-197, 1987*

23) Lüscher TF, Andreas Bock H, Yang Z, Diederich D: *Endothelium-derived relaxing and contracting facotrs: Perspectives in nephrology. Kidney Int* ***39****: 575-590, 1991*

24) Lahera V, Salom MG, Fiksen-Olsen MJ, Romero JC: *Mediatory role of endothelium-derived nitric oxide in renal vasodilatory and excretory effects of bradykinin. Am J Hypertens* ***4****:260-262, 1991*

25) Lahera V, Salom MG, Fiksen-Olsen MJ, Raij L, Romero JC: *Effects of N^G-monomethyl-L-arginine and L-arginine on acetylcholine renal response. Hypertension* ***15****:659-663, 1990*

26) Dunn MJ, Zambraski EJ: *Renal effects of drugs that inhibit prostaglandin synthesis. Kidney Int* ***18****:609 -622, 1980*

27) Salom MG, Lahera V, Romero JC: *Role of prostaglandins and endothelium-derived relaxing factor on the renal response to acetylcholine. Am J Physiol* ***260****:F145-149, 1991*

28) Romero JC, Raij L, Granger JP, Ruilope LM, Rodicio JL: *Multiple effects of calcium entry blockers on renal function in hypertension. Hypertension* ***10****: 140-151, 1987*

29) Alberola A, Pinilla JM, Quesada T, Romero JC, Salom FJ, Salazar FJ: *Role of nitric oxide in mediating renal response to volume expansion. Hypertension* ***19****:780-784, 1992*

30) DeNicola L, Blantz RC, Gabbai FB: *Nitric oxide and angiotensin II: Glomerular and tubular interaction in the rat. J Clin Invest* ***89****:1248-1256, 1992*

31) Choi KC, Park YS, Lee J, Baik YH: *The effects of cyclosporine on vascular responsiveness and renin release from the kidney. Transplantation* ***53****:1157 -1160, 1992*