신장과 산화질소

전남대학교 의과대학 생리학교실, 내과학교실*

이종은 · 김수완* · 김남호* · 최기철*

L-Arginine/nitric oxide(NO) 경로의 발견은 지난 10여년간에 일어난 가장 중요한 과학 업적의 하나이다. 이로써 지금까지 알려진 심혈관계, 신경계 및 면역체계의 생리적 및 병태생리적 이해가 변화하게 되었다. 여기에서는 먼저 NO 합성과 관련된 NO synthase 활성에 관해 설명하고 이어서 신장에서 NO의 생리 및 병태생리에 관해 설명하게 될 것이다.

Nitric Oxide Synthase

NO synthase(NOS) isoform으로서 neuronal NOS(nNOS, NOS1), inducible NOS(iNOS, NOS2), endothelial constitutive NOS(ecNOS, NOS3)가 알려져 있으며 분자량은 각각 160kDa, 130kDa, 135 kDa이다. 이들 isoform은 처음에는 신경세포, 대식세포 그리고 혈관 내피세포에서 각각 발견되었으나 실제로는 다양한 세포나 조직에 분포되어 있다.

각효소들은 중합단백(dimeric protein)으로 기능하며 NADPH 존재하에 L-arginine 구아니딘기 질소원자를 산화시켜서 NO를 합성하고 이 때 부산물로 L-citrulline이 만들어진다. NOS isoform은 calmodulin, NADPH, flavin adenine dinucleotide, flavin mononucleotide에 대한 공통 접합부위를 가지고 있는데 NO가 합성될 때 L-arginine, 산소, NADPH 이외에 보조인자로 flavine dinucleotide, flavine mononucleotide, heme, tetrahydrobiopterine 등을 필요로 한다.

NOS isoform은 기능적으로 constitutive form과 inducible form 두 가지로 나눈다. 뇌와 혈관 내피세포 NOS는 칼슘 및 calmodulin에 의존하는 구성효소(constitutive)인 반면, 대식세포 NOS는 칼슘과 calmodulin에 의존하지 않고 cytokine이나 내독소 같은 세균산물에 의해 유발되는(inducible) 효소이다[1, 2]. 최근에는 구조적으로 다른 iNOS가 간세포에서 발견되었는데, 칼슘에 의존하지 않으면서 calmodulin에는 의존하는 성질을 갖고 있다[3].

혈관 내피세포의 cNOS는 생체내에서 지속적으로 활성화되어 NO를 생성하며 acetylcholine, bradykinine 및 ADP 등 작용물질들에 의한 수용체 자극 또는 shear stress와 같은 물리적 힘에 의해 칼슘이 이동될 때 촉진된다(Fig. 1). 따라서 혈관에서 칼슘 ionophore A 23187과 methacholine에 의한 NO 유리는 칼슘이 없는 상태에서 또는 칼슘 길항제에 의해 억제되며, 반대로 칼슘, dihydropyridine 계 칼슘 자극제, A23187 등은 NO 유리를 촉진한다. cNOS에 의해 형성되는 NO의 양은 nmol 단위의 소량이며, superoxide anion에 의해 즉시 비활성화되거나 혈색소에 부착되기 때문에 효과는 일시적이다[4, 5].

iNOS는 대식세포외에 백혈구, 혈관 평활근에서도 발견되었으며 endotoxin(bacterial lipopolysaccharide), cytokine(tumor necrosis factor, IL-1β) 등에 의해 유도된다(Fig. 2). iNOS는 전사단계에서 조절되므로 NO를 최대로 합성하는 데까지 도달하려면 8-12시간이 걸리지만, 일단 활성화되면 mmol 단위로 대량 생산할 뿐만 아니라 오랫동안(시간, 날) 지속되며 DNA 전사 억제제, 단백합성 억제제 등에 민감하다[6].

NO의 작용과 NOS의 활성도는 서로 다르다. NO의 작용은 (1) L-arginine 유용성과 NOS 활성도에 의해 조절되는 NO 생성량 (2) superoxide anion에 의한 분해 또는 heme 기 같은 반응기에 결합하여 일어나는 NO의 비활성화 속도 (3) NO 활성화 경로인 guanylate cyclase에의 접근성 등에 의존한다[7]. 항진된 NOS는 증가된 NO 작용과 반드시 일치되지는 않고 NO 생성 증감은 NOS의 양에 관계없이 NOS 활성도의 차이에 의해서도 일어난다.

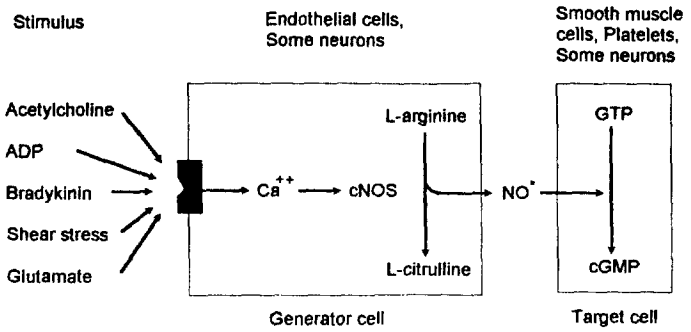

Fig. 1. Constitutive release of NO. In endothelial, cells agonists such as acetylcholine, adenosine diphosphate(ADP), bradykinin, or shear stress increase intracellular calcium, which in turn activates NOS. In some brain cells glutamate causes influx of calcium to activate brain NOS.

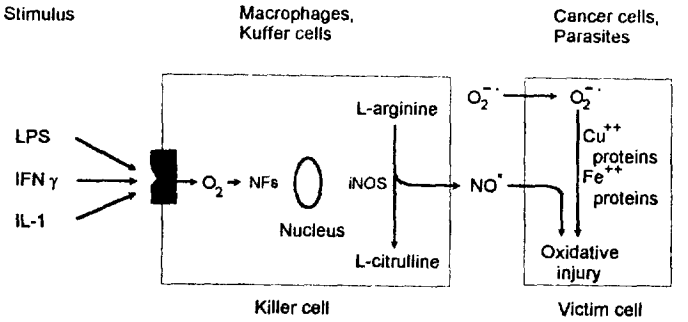

Fig. 2. Induced NO release. Bacterial toxins, gamma-interferon, and interleukin-1 stimulate gene expression of iNOS. Nuclear activation involves several as yet poorly defined signalling pathways but terminating in nuclear activating factors(NFs). Continuous release of high amounts of NO acts with superoxide anion, also secreted from activated immune cells, causing oxidative injury and cell death.

1. 세포내 위치

nNOS와 iNOS는 세포질내에 미립자로 존재하므로 대부분의 효소활성은 세포질에서 이루어지는 반면 ecNOS는 세포막 결합단백이다[8-10]. ecNOS는 nNOS나 iNOS와 달리 아미노기 말단에 myristoylation motif를 가지고 있어서 myristic acid 수용체로 작용하는 제2 아미노산 위치의 glycine을 oligonucleotide로 변형시켰을 때 세포막에 부착된 ecNOS가 수용성 단백으로 변환된다[11]. 이와 같이 생체내에서 일어나는 아미노기 말단의 myristoylation은 ecNOS의 세포막 부착에 필요한 과정이다[12]. 이러한 ecNOS의 세포막에서의 활성은 기능적인 문제와 연관하여 생각해 볼 수 있다. 즉 ecNOS가 세포막 바로 아래 부위에 위치함으로써 NO의 내강내 분비를 쉽게 할 뿐 아니라 혈류속도 변화에 따른 shear stress의 변화와 자극에 대한 세포내 칼슘 증가반응을 쉽게 해 준다. 소뇌의 nNOS 활성 또한 세포막 분획과 연관되어 있으나 nNOS에는 myristoylation motif가 없으므로 세포막 분획과의 결합은 아미노기 말단의 Gly-Leu-Gly-Phe motif에 의해 이루어진다[13].

2. NOS 활성의 조절

nNOS와 ecNOS의 활성은 세포내 칼슘의 상승 정

도에 따라 결정된다. 세포내 칼슘 농도가 10^{-7}mol/L 이상으로 오르면 calmodulin의 효소와 결합을 자극한다. Calmodulin과의 결합은 NADPH에서 유래한 전자를 효소의 heme group로 이동시킨다[14]. iNOS 활성에도 calmodulin과의 결합이 필요하나 이 때는 세포내 칼슘 농도 증가가 요구되지는 않아서 세포내 칼슘 농도 증가 없이도 calmodulin은 iNOS에 단단히 결합하여 효소 활성을 유지한다[15].

L-Arginine이 어떻게 NO 합성을 자극하는지는 확실치 않다. NOS에 대한 Km은 1-2 μmol/L로 낮은 데 반해 혈장 L-arginine 농도는 70-100 μmol/L, 세포내 농도는 1-2mmol/L로 높아 L-arginine 가용성이 NO 합성의 율속인자가 아니다. 하지만 L-arginine은 hypercholesterolemia 환자 및 동물에서 내피의존 혈관이완을 회복시켰으며 실험동물 모델에서 염분 의존 고혈압과 신장 손상을 예방하였다[16]. 또한 정상인에서 30g의 L-arginine 투여시 평균 동맥압과 혈관저항 감소, 심박출량과 맥박수 증가, 요중 nitrite 및 nitrate 증가, 혈장 citrulline과 cGMP 증가를 보였다[17]. 이러한 소견은 L-arginine이 NO 합성을 자극하였음을 나타낸 것으로 비록 L-arginine의 영향이 NOS에 대한 추가 기질의 제공에 의한 것인지 또는 다른 간접적인 효과인지 명확하지는 않으나, 적어도 일부 사람 혈관에서 L-arginine이 NO 합성에 율속인자로 작용함을 나타낸다. L-Arginine은 N^G-monomethyl-L-arginine(L-NMMA)과 dimethyl L-arginine과 같은 내인성 NOS 억제제에 경쟁하는 것으로 보인다[18]. 또한 많은 양의 L-arginine은 angiotensin 전환효소와 같은 효소나 호르몬들에 대한 비특이 효과를 통해 혈압하강이나 다른 심혈관계 변화를 일으키는 것으로 보인다[19].

기질 유용성은 NO 합성이 활발한 경우에 더욱 영향을 미친다. Urea cycle을 통한 L-citrulline에서 L-arginine의 재형성은 arginosuccinate synthetase와 argininosuccinate lyase를 통해 일어난다[20, 21]. Argininosuccinate lyase mRNA와 단백은 지속적으로 발현되는 데 반해 arginosuccinate synthetase는 LPS와 IFN-γ와 같은 면역 및 염증성 자극에 의해 대식세포와 혈관 평활근에서 유발된다[21, 22]. 이러한 과정은 활동성 iNOS에 의한 많은 양의 NO 합성에 필요한 L-arginine 공급을 원활히 하는 것으로 보인다.

NO 합성은 L-arginine 유사체에 의하여 억제된다. L-NMMA, N^G-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) 등은 NOS 작용부위에서 L-arginine과 경쟁한다. Guanylate cyclase에 대한 NO의 작용을 억제하는 methylene blue나 oxyhemoglobin 첨가에 의해서도 NO 작용이 억제된다. NOS 억제제는 NO의 생리적 및 병태생리적 구실을 연구하는 데 유용하다.

cNOS 활성에 영향을 주지 않는 iNOS만의 선택적 억제를 꾀할 가능성이 제시되었다. Aminoguanidine은 작용은 약하지만 선택적 iNOS 억제제로 최근에 많은 임상 연구가 진행되고 있다. 특히 당뇨병에서 aminoguanidine의 사용은 iNOS 억제와 당화최종산물의 억제작용으로 병의 치료에 도움을 줄 것으로 생각된다.

3. NOS 유전자의 조절

1) Neuronal NOS

nNOS mRNA 전사는 중추신경계, 말초신경계, 비아드레날린성 비콜린성 신경, 부신 수질, 골격근, 남성생식계, 췌장의 β세포 등에서 발견된다. 신장에서 nNOS는 macula densa, 집합관, inner medullary thin limb, 그외 glomerular capsule 및 신혈관 일부에서 발견된다[23, 24]. nNOS는 지속적으로 발현된다고 생각되었으나 전사단계에서 조절되며 mRNA의 다양성에도 불구하고 같은 단백이 합성된다. nNOS 단백이 제일 먼저 동정되었으나 nNOS 유전자는 그 방대한 크기와 복잡성 때문에 맨 나중에 밝혀졌다.

2) Endothelial NOS

ecNOS 유전자는 주로 혈관 내피세포에서 발현되며, 해마(hippocampus)의 pyramidal neuron(CA1 region)과 융합세포 영양막(syncytiotrophoblast)에서도 발현된다. 신장에서는 피질 및 수질 신혈관, 수출 세동맥 및 세뇨관 상피세포에서 발현된다. ecNOS mRNA 발현은 전사 조절 및 mRNA 안정도 유지의 이중조절을 받고 있으나 전사후 조절이 더욱 중요하다. 사람 혈관 내피세포에서 NO 생산은 저산소혈증에 의해 억제되었으며, 이와 더불어 ecNOS mRNA 또한 40-60% 감소되었다. 이러한 mRNA의 감소는 mRNA 안정도 감소뿐 아니라 유전자 전사의 감소에

기인한다[25]. 내피세포 배양실험에서 shear stress의 지속적인 변화가 면역반응성 NOS 단백량을 증가시킨 것은 ecNOS 유전자 전사조절의 결과일 것이다. 반면에 사람 제대정맥 내피세포를 이용한 실험에서 TNF-α 치료는 ecNOS mRNA의 안정도를 억제하여 반감기를 48시간에서 3시간으로 감소시켰다[26].

3) Inducible NOS

iNOS 유전자는 17번 염색체의 장완(17q11.2-17q12)에 위치한다. 사람 염색체의 이 부위는 심혈관계 질환 특히 고혈압 발생과 연관되어 있고 이러한 사실은 iNOS가 고혈압의 원인 유전자일 수 있음을 시사한다. iNOS mRNA 전사는 대식세포, 임파구, 간세포, 연골세포, 신경교(glia) 및 신경원, 종양세포, 췌장 islets, 혈관 평활근에서 발현된다[27]. 신장에서 iNOS는 메산지움 세포, 혈관 평활근 세포, 방사구체장치의 과립세포에서 유발되며, 배양 근위 세뇨관 및 집합관 세포에서도 cytokine에 의해 유발된다.

iNOS 발현의 주요한 기전은 전사단계에서의 조절이다. Cytokine이나 LPS 처치시 전사 항진이 나타난다. 염증성 cytokine과 생물학적 중재자인 TNF-α, IL-1β, IFN-γ, LPS의 복합작용은 상승효과를 보여 최대 항진작용이 나타난다. 효과적인 조합은 종이나 조직마다 다르게 나타난다.

IFN-γ와 LPS는 또한 mRNA 안정도를 상승시킴으로써 iNOS의 전사후 조절에 관여한다. Dibutyryl-cAMP나 forskolin과 같은 cAMP 상승인자에 의해 mRNA 안정도가 항진된다[27]. 반면에 TGF-β는 여러 세포들에서 mRNA 안정도를 감소시키고 iNOS의 해독을 감소시켰으며 단백질의 안정성을 억제하였다[28]. Glucocorticoid는 cytokine에 의한 iNOS 발현을 억제하지만 그 억제 기전은 아직 명확하지 않다.

신장에서 NO의 생리적 구실

1. 사구체 혈역학

NO의 순환조절 기능은 작용부위에 따라 차이가 있으나 특히 신혈관계가 NO에 민감하다. NO 차단제의 전신적인 투여는 광범위한 NO 합성 억제를 일으켜 혈압을 상승시키고 결국 신장에 간접적인 영향을 미치게 된다. 그러나 소량의 NO 억제제를 전신적으로 투여했을 때 혈압에 영향이 없어도 신혈관저항 증가, 신혈류량 감소 및 피질 혈류량 감소를 일으킨다[29].

혈압이 상승할 많은 양의 NO 합성 억제제를 전신 투여하였을 때 사구체 미세순환에는 복잡한 효과를 나타낸다. 수입 및 수출 세동맥 저항이 모두 증가하고 결국 사구체 혈장류는 감소하지만 사구체 모세혈관 압력의 상승으로 SNGFR은 유지된다[30, 31]. 또한 사구체 모세혈관 Kf는 NO 합성 차단으로 정상치의 50%까지 감소하게 된다[32]. 메산지움 세포를 사구체 내피세포 또는 대동맥 내피세포와 함께 배양할 때 혈관 내피세포에서 분비되는 NO는 메산지움 세포 cGMP를 증가시키고 메산지움 세포 수축을 일으키는 angiotensin II의 작용을 길항한다[33].

신장내 국소적인 NO 합성 억제는 전신적인 NO 차단에 의한 것보다 훨씬 작은 정도의 신혈관 저항 증가를 일으키는 것으로 보아 전신적 NO 차단에 의한 신혈관 수축의 상당 부분이 신장신경에 의한 이차적인 현상에 기인하는 것으로 보인다(Fig. 3). 전신적인 NO 차단에 의해 R_A와 R_E는 모두 증가하였지만 신장내 차단에 의해서는 R_E에 대한 효과는 없이 R_A의 증가가 작았으며 이는 혈압상승에 따른 R_A 증가의 자동조절을 반영한다[31, 32]. 적출 미세관류 피질 세동맥에서 국소 NO 합성 차단시 신피질에서 수입 세동맥 수축을 일으켰을 뿐만 아니라 angiotensin II의 수입 세동맥에 대한 작용을 강화하였으나 수출 세동맥에서는 이러한 효과가 나타나지 않았다[33]. 이러한 결과로 볼 때 피질 수입 세동맥은 국소적으로 생성되는 NO에 의해 지속적으로 조절되지만 수출 소동맥은 그렇지 않은 듯

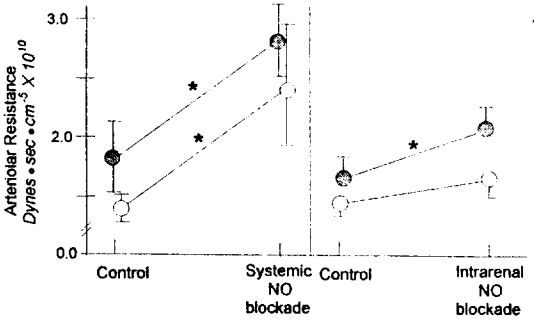

Fig. 3. Comparison of the effects of systemic versus intrarenal NO blockade on afferent(●) and efferent(○) arteriolar resistances in the euvolemic Munich Wistar rat.
**Significant change versus control by paired t-test.*

하다[34]. NO 합성 억제는 신피질 혈관과는 달리 신수질에서는 수입 및 수출 세동맥을 모두 수축시킨다[35]. 따라서 신피질에서 NO에 의한 혈관장력 조절은 수입 세동맥과 메산지움 세포에 국한되는 반면, 신수질에서는 수출 세동맥 또한 NO에 의해 혈관장력이 영향받고 있음을 알 수 있다. 그러나 경우에 따라 신피질 수출 세동맥도 NO를 합성하고 또 NO의 작용을 받는다. 적출 쥐의 신장에서 관류속도가 매우 빠르고 shear stress가 높게 유지되었을 때 NO 합성을 차단하면 R_A와 R_E 모두 증가한다[36].

2. 자동조절

일정한 혈류량이 유지되고 있는 상태에서 신혈관 수축은 혈관 내피세포에 shear stress를 상승시키고 NO 합성을 촉진하여 혈관저항을 조절한다. NO는 근원성 반응[37] 및 TGF[38]에 의한 수입 세동맥 수축을 약화시키므로, NO 합성 차단에 의한 신혈류량 및 사구체 여과율 감소효과는 신관류압이 높을 때 저명해진다. 혈류 또는 shear stress에 의한 NO 분비 증가는 진성 적혈구 증가증과 같은 병적 상황에서 더욱 두드러진다. 혈액점도 증가는 혈관 내피세포에 shear stress를 상승시키고 이로 인한 NO 분비 증가는 신혈류량 및 사구체 여과율 유지에 기여하는 것으로 보인다. 그러나 신혈류 조절에는 NO 이외에 신혈류량을 유지하는 다른 보상기전들도 물론 함께 작용한다.

3. Tubuloglomerular Feedback

생체내 미소천자 실험에서 L-NAME를 근위 세뇨관이나 세뇨관 주위 모세혈관으로 주입하면 TGF 매개 사구체 여과율 감소반응을 증진시킨다[39]. Macula densa의 NaCl 재흡수 증가에 의한 TGF의 수입 세동맥 수축효과는 고농도 NaCl에 의해 자극된 NO에 의해 약화되거나 변화된다[40]. 고염섭취는 신장에서 NO 활성을 증가시켜 TGF 반응 곡선을 우측으로 이동시키며(Fig. 4) 신혈관 이완을 일으킨다[41]. 즉 macula densa의 NaCl 농도가 높을 때 NO 합성을 억제하면 수입 세동맥 수축을 일으키지만, NaCl 농도가 낮을 때에 혈관수축은 일어나지 않는다. NO 합성의 만성 차단은 나트륨 배설을 감소시키고 고혈압을 유발한다. 이러한 효과는 renin-angiotensin 계의 불충분한 억제나 TGF 곡선의 불충분한 우측이동으로 발생한다. 그러나 NOS 억제에 의한 고혈압은 대부분 염분투여에 의해 악화되지만 염분제한에 의해 고혈압의 발생을 막지는 못한다[42].

4. Renin 분비

NO가 renin 분비를 억제하는지 또는 자극하는지는 아직 논란이 많다. NO 합성의 급성 억제는 전신혈압을 상승시켰으나 혈장 renin 활성은 감소되고, NO는 혈압변동이나 교감신경에 의해 유도되는 renin 분비뿐 아니라 기저상태의 분비 또한 자극하였다[43, 44]. 이와는 반대로 신관류압의 변화나 교감신경 활성을 배제하였을 때 L-NAME는 renin 분비를 자극하여 NO가 renin 분비를 억제할 것임을 시사하였다[45]. Schricker와 Kurtz의 방사구체 세포 배양실험에서 NO의 주된 작용은 cGMP 활성을 통한 renin 분비 억제였으나, 첫 한 시간 이후에는 도리어 기전은 알 수 없으나 renin 분비를 자극하였다[46].

Macula densa는 많은 양의 nNOS를 가지고 있으며, 이는 수입 세동맥에서 생산되는 NO와는 독립적으로 renin 분비를 조절한다. He 등[47]은 토끼 관류 방사구체 장치를 이용하여 macula densa에서 NO가 renin 분비에 미치는 영향을 조사하고 내강내 L-arginine 투여는 주변 방사구체 세포에서 renin 분비를 상승시키며 이러한 효과는 NOS 억제제에 의하여

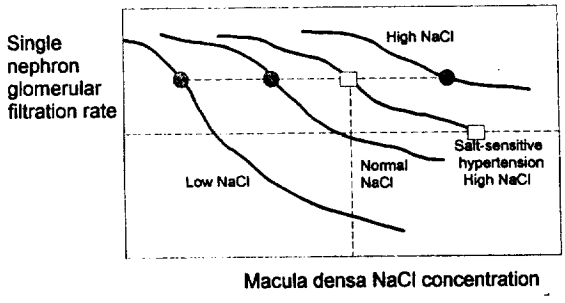

Fig. 4. Tubuloglomerular feedback. When the NaCl concentration at the macula densa increases, the single nephron glomerular filtration rate decreases, primarily due to constriction of the afferent arteriole. High and low NaCl intakes shift the tubuloglomerular feedback response curves to the right and left, respectively. In salt-sensitive hypertension, the rightward shift seen with high NaCl may be blunted.

차단됨을 보았다. 결국 내피세포에서 분비되는 NO는 renin 분비를 억제하지만 macula densa에서 형성된 NO는 renin 분비를 자극하였다. NO의 상반된 renin 분비 작용에 대한 이유는 아직 밝혀져 있지 않다. 그러나 NO 합성의 급성억제 때 상반되는 보고와는 달리 NO 합성의 만성 억제에 의한 고혈압은 angiotensin II 의존형 고혈압으로 renin-angiotensin 계의 기능강화와 연관되어 있다[48].

5. 수질 순환

신수질 순환은 수분 및 염분 균형 유지에 중요한 구실을 한다. Acetylcholine이나 bradykinine에 의한 cGMP 축적은 내수질에서 NO 활성이 가장 높음을 시사하였다[49]. 따라서 NOS 억제에 신피질보다 신수질이 더욱 민감하다. L-NAME를 신수질에 주입시 신피질 혈류량 변화 없이 수질 혈류량은 감소하고 염분 저류와 고혈압을 유발한다[50, 51].

6. Pressure-natriuresis와 혈압 조절

신관류압 증가가 나트륨 배설을 일으키기 전에 신수질 혈류 증가와 신간질압 상승이 일어난다[52]. 그러나 자동조절 기전에 의해 신피질 혈류량은 변화를 보이지 않으며 신간질압 상승은 단지 2-3mmHg 정도일 뿐이어서 세뇨관 재흡수를 억제하기에는 너무 작다. 이러한 상황에서 간질압 변화의 효과는 prostaglandin E_2와 NO와 같은 신장내 이뇨인자의 분비에 의해 유의하게 강화된다[53]. 실제로 prostaglandin 합성을 차단하였을 때 pressure-natriuresis 반응이 차단되고, 혈역학 변화를 유발하지 않는 소량의 합성 prostaglandin E_2 analogue를 주입하면 나트륨 배설이 회복된다[54]. 마찬가지로 pressure-natriuresis는 NO 합성 차단으로 억제되고 L-arginine 주입에 의해 회복되었다[55].

Lahera 등[56]은 NO 합성 억제제 용량을 점차 증가시킨 실험에서 pressure-natriuresis의 매개자로서 NO의 중요성을 보고하였다. 소량(0.1-1.0 μg/kg/min)의 L-NAME 주입에 가장 민감한 반응은 주입시작 60분후에 나타난 염분배설 및 요량의 감소이다. 이어 주입후 120분에 신혈관 저항 증가 소견을 보였다. 이러한 모든 변화는 전신혈압의 변화없이 일어났다. 고용량(10 μg/kg/min)의 L- NAME 주입은 NO 합성 억제에 의한 항나트륨배설 효과를 극복하여 전신 혈압 및 요중 염분배설을 증가시켰다.

한편 Ito 등[57] 및 DeNicola 등[58]은 NO 합성 억제에 의한 전신 및 신장효과의 일부분은 NO 작용의 차단이 아니라 조직내 NO 농도가 낮아졌을 때 저명해진 angiotensin II의 작용증가에 기인한다고 하였다. Sigmon 등[59]에 의하면 L-NAME로 NO 합성을 억제하였을 때 보이는 항나트륨배설 효과는 전신 혈압에 영향을 미치지 않는 농도의 angiotensin II 수용체 차단제에 의하여 유의하게 감약되었다.

L-NAME의 항나트륨배설 효과가 어떠한 기전에 의하든지 NO 합성 억제는 pressure-natriuresis curve를 상향조정하며 이로 인하여 염분 저류 및 고혈압을 유발한다. 즉 NO 합성차단에 의한 고혈압은 용적의존 고혈압이다. 세뇨관 염분 재흡수를 증가시키는 aldosterone이나 NO 합성 차단제는 pressure-natriuresis curve를 salt-sensitive manner로 이동시켰다[60]. 즉 pressure-natriuresis curve가 상위압력쪽으로 이동할 뿐만 아니라, 곡선의 경사도 변하여 요중 나트륨 배설은 신관류압의 정도에 의존하였다 (Fig. 5). 이와 반대로 수입 세동맥 저항 증가는 pressure-natriuresis curve를 상위압력쪽으로 이동시켰으나 그 경사는 변하지 않았다. 즉 혈압상승에 의해 사구체 압력이 정상범주로 회복된 후에는 요중 나트륨 배설은 정상상태에서와 마찬가지로 염분 섭취량에 비례하였다[61].

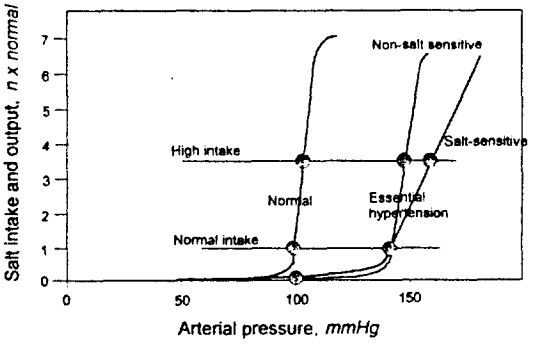

Fig. 5. Characteristic steady-state relationship between mean arterial pressure and sodium intake and output for normal kidneys and kidneys in "non-salt-sensitive" and "salt-sensitive" hypertension.

NO의 병태생리적 기능

지속적으로 NO가 결핍되면 고혈압과 사구체 손상을 일으키며 염분의존 고혈압이 발생된다. 당뇨병 초기의 병적인 혈역학 변화에 NO 합성 증가가 관계되며, 임신에 따른 혈역학 변화에도 NO 합성이 관여한다. 사구체염 발생시 사구체 세포와 대식세포에 의해 합성되는 다량의 NO는 사구체 손상을 일으킬 수도 있다. 폐혈증 쇽에서 NO의 작용으로 심근 수축력 감소와 혈관 수축제에 반응하지 않는 심한 혈관 확장이 일어난다.

1. 고혈압

1) Dahl Salt-sensitive rat

NO는 고염식이에 대한 정상 혈압유지 기전에 관여한다. Dahl-Rapp salt-sensitive(SS/Jr) hypertensive rat에서 신기능 감소와 신손상을 일으키는 악성 고혈압의 원인으로 식염 섭취에 대한 NO 반응 결핍이 시사되었다. 약간의 NOS 억제는 염분 섭취를 정상으로 하는 경우 혈압에 영향을 미치지 않지만 염분을 다량으로 섭취할 경우에는 고혈압을 유발한다. 또한 NO 차단을 받고 있는 쥐에서 염분 제한으로 고혈압이 호전되지 않지만 다량의 염분 섭취는 고혈압과 사구체 손상을 악화시킨다. Dahl-Rapp rat에서 salt-sensitive hypertension이 L-arginine에 의해 예방되며, 또한 L-arginine 투여는 이러한 고혈압에서 흔히 동반되는 신부전이나 고혈압성 신경화증으로 인한 사망을 예방한다[61].

Dahl-Rapp salt-resistant (SR/Jr) rat나 Sprague-Dawley rat에서 고염식이 때 NO 생산이 증가하였다. 그러나 SS/Jr 쥐에서는 L-arginine을 투여하지 않는 한 NO 생산증가를 보이지 않았으므로 SS/Jr 쥐에서 고염식이시 nitrovasodilation의 장애나 NO 반응 결핍이 고혈압 병인으로 작용함을 암시한다. SS/Jr 쥐에서 dexamethasone 투여는 cGMP와 nitrate 상승을 막았으며, L- arginine의 동시투여에도 불구하고 고혈압이 발생하므로 iNOS가 고혈압 병인으로 관여함을 시사한다[62].

SS/Jr 고혈압 쥐에서 고염식이에 의해 유발되는 사구체 혈역학의 변화는 만성 NO 합성 억제에 의한 소견과 비슷하다(Fig. 6). 고염식이에 의한 TGF 곡선의 우측이동이 무디어 있는데(Fig. 4) 이는 L-arginine/NO pathway의 장애에 기인한 것이며 그 결과 염분저류와 고혈압을 발생시킨다. L- Arginine에 의한 고혈압 예방은 TGF 곡선의 정상적인 우측이동과 충분한 신관류압이 신간질에 전달되어 pressure-natriuresis curve의 회복에 기인한 기전으로 보인다[63].

2) Spontaneously hypertensive rat

Spontaneously hypertensive rat(SHR)에서 고혈압은 염분섭취에 의존하지 않는다. 또한 SHR에서 2주간 L-NAME 투여시 수축기 혈압이 185±10 mmHg에서 249±22mmHg로 상승하였으나 Wistar-Kyoto rat에서도 비슷한 정도의 혈압상승효과가 나타나 SHR에서 NO 분비는 여전함을 보여 준다[64]. 따라서 SHR에서는 Dahl-Rapp rat과 달리 L-arginine이 고혈압 발생에 영향을 끼치지 않으며 superoxide radical과[65] 내피의존 혈관수축인자의 과생산[66]이 고혈압의 병인에 관여하는 것으로 보인다. 억제된 내피층 의존형 이완반응이[67] thromboxane 수용체 차단제나 cyclooxygenase 억제제에 의해 개선되므로 prostaglandin H_2 같은 혈관수축제 과다생산이 NO 작용을 감약시키고 고혈압의 병인에 관여함을 시사한다.

3) 본태성 고혈압

NO 공여물질인 amyl nitrite 투여는 전신 혈압을 일시적으로 떨어뜨리지만 압수용체 반응에 의해 심박수 증가 및 혈압 회복을 가져온다. 본태성 고혈압 환자들은 amyl nitrite에 대한 혈압강하 효과가 저명하여 이는 내인성 NO 합성 장애로 인하여 일어난 NO

Parameters	Normal	Salt-sensitive hypertension
Blood pressure flow	→	→
Renal blood flow	↑	↘
Renal vascular resistance	↓	↑
Glomerular filtration rate	→	→
Filtration fraction	↓	↑
Glomerular capillary pressure	↘	↑
Afferent arteriolar resistance	→	↗
Efferent arteriolar resistance	↓	↑

Fig. 6. Changes in glomerular hemodynamics in normal and salt-sensitive hypertension.

과민반응으로 보인다. 고혈압 가족력이 있는 정상 혈압인에서 amyl nitrite에 대한 과민반응을 보인 결과는 본태성 고혈압의 유전적 소인이 있는 사람에서도 내인성 NO 합성 장애가 있을 것임을 암시한다. 또한 고혈압 가족력이 있는 환자들은 압수용체 감수성이 무디어 있으며, 이는 amyl nitrite에 대한 과도한 혈압반응에 기여할 것으로 보인다[68]. 따라서 고혈압에 대한 유전적 위험인자를 가진 환자에서 NO 합성 장애는 amyl nitrite에 대한 과도한 혈압반응과 감소된 압수용체 감수성의 원인인자로 작용할 것으로 추측된다.

4) 이차성 고혈압

용적의존 고혈압인 deoxycorticosterone acetate (DOCA)-salt 고혈압 쥐에서 장간막 동맥은 정상적인 혈관수축 및 혈관이완 반응을 보일 뿐 아니라 혈관 내피세포 제거나 NO 합성 억제에 의해 증가된 수축반응을 일으키므로 기저상태에서 혈관 내피세포의 항진된 NO 합성을 시사하였다[69]. 체내실험에서도 기저상태 NO 합성능력은 항진되어 있으며 이러한 NO 합성 증가는 혈관수축과 말초혈관저항 증가를 막는 보상기전으로 보인다. 혈관수축에 기인한 고혈압과 비교하여 용적의존 고혈압에서 항진된 NO 합성 증가는 혈관저항을 둔화시킨다. 그러나 SHR에서 angiotensin II를 주입하여 비슷한 정도의 고혈압을 유발하였을 때는 이러한 NO 합성증가가 나타나지 않았다[70]. 이러한 결과는 체액증가에 대한 적응반응으로 NO 합성 증가가 일어나며 이러한 기전 장애가 SS/Jr 고혈압의 주원인임을 보여 준다.

Two-kidney, one clip(2K1C) 고혈압에서 NO는 결찰 반대측 신혈류 유지에 중요한 구실을 한다[71]. 반대편 신혈관에서 NOS 억제제에 의한 유의한 수축효과는 혈장 renin 및 angiotensin 증가가 NO 합성을 자극하였을 가능성을 시사한다. 반대측 신혈관과 달리 결찰된 신혈관에서는 다양한 결과를 보인다. 혈관 협착이 심할수록 NO 억제제에 덜 반응하는 것은 혈류량 증가나 shear stress가 혈관 내피세포에서 NO 합성을 자극할 수 있는 이상으로 신혈관 협착이 심하여 혈류량 감소를 초래한 결과일 것으로 보인다.

2. 패혈증 증후군

NO는 혈소판 응집과 collagen에의 흡착을 억제한다. 혈소판 NOS는 혈관 내피세포의 NOS와 비슷한데 칼슘 의존성으로 NO를 합성하며 혈소판 응집을 촉진하는 여러 자극에 의해 혈소판 cGMP를 증가시키는 autocrine 구실을 한다. 사구체를 침범하는 염증반응중의 fibrin 침착은 국소적으로 생성된 응고촉진제(procoagulant)와 NO 및 PGI_2 등 항응고 인자의 균형에 의한다.

그람 음성균에 의한 패혈증 때에는 LPS의 구성성분인 내독소에 의해 여러 가지 생물학적 계가 활성화된다[72]. 이 가운데 혈관에서 NO의 과다생산은 패혈증 및 cytokine에 의한 쇽의 중요한 원인이 된다. 생리적 상태에서 NO의 원천은 내피세포나 신경계이며 혈관 평활근은 주로 NO의 작용세포이지만 패혈증에서는 혈관 내피세포, 평활근을 포함한 다른 혈관세포에서도 다량으로 유도된다. 면역자극제에 의한 iNOS 유도는 심내막과 심근세포에서도 일어나며 이는 심근 수축력을 감소시킨다[73].

과거연구들은 급성 패혈증 환자에서 NO 합성 억제제의 치료제로서의 구실을 시사하였다. 그러나 L-NAME는 패혈증 환자에서 혈압은 상승시키지만 환자의 사망율을 오히려 증가시켰다. 이는 NO 활성억제시 말초 혈관저항 증가, 혈소판과 백혈구 활성자극, 조직내로의 산소운반 감소 등에 기인한다. NO는 해롭게 작용할 뿐 아니라 reactive oxygen species를 중화시키며, 교감신경에 의해 매개된 혈관수축을 억제하여 조직으로의 산소운반을 용이하게 한다[74]. 따라서 패혈증 및 패혈증과 관계된 증후군에서 NO 합성억제는 완벽한 억제보다는 부분 억제 또는 iNOS의 선택적 억제가 이로울 것이며, 내인성 NO 합성은 신혈관 이완의 유지와 혈소판 응집과 흡착을 억제하며 신장 보호작용이 있을 것이다.

3. 급성 신부전

허혈성 혈관 내피손상으로 인한 내피의존 이완반응 감소는 신혈관의 압력 민감도를 상승시켜 혈관수축을 일으킨다. Lieberthal 등[75]은 신허혈 관류신장을 이용한 혈역학 실험에서 재관류시 신혈관 저항의 증가를 보았으며, 이는 ANP나 nitroprusside 같은 내피세포 비의존 혈관이완제에 의해 억제되었다.

내인성 NO 합성이나 cyclooxygenase 산물 등이 신허혈/재관류 손상후 신혈류증가에 기여한다[76]. 신허혈후 재관류는 신혈류 감소, 신혈관 저항 증가,

acetylcholine 혈관이완 반응 감소와 관련되어 있다. NOS 억제제인 L-NAME 투여는 신혈류 회복을 막았으며 신허혈전 저용량 L-arginine(2.5mg/kg) 투여는 신혈류 및 사구체 여과율의 개선을 보였다. 그리고 고농도 L-arginine(50mg/kg)을 허혈초기와 재관류 후 주입하면 재관류 손상의 예방효과가 있으며 NOS 억제는 악영향을 끼친다[77].

그러나 L-arginine이 신혈류량 및 사구체 여과율 감소에 별다른 영향을 미치지 못한 결과도 있다. 더욱이 L-arginine은 조직학적으로 신허혈성 손상을 더욱 증가시켰다. Yu 등[78]은 15분간 hypoxia후 35분간 reoxygenation에 노출된 근위 세뇨관 모델에서 sodium nitropruside와 L-arginine은 재관류 손상을 악화시켰음을 보았다. 이 때 L-NAME는 NO scavenger인 hemoglobin과 더불어 세뇨관 손상을 막았으므로 곧 NO가 세뇨관 허혈/재관류 손상을 매개함을 시사한다.

결과적으로 심근의 재관류 손상, 장간막, 소장, 폐보존에서의 NO나 L-arginine의 이로운 효과와는 달리 신장의 허혈/재관류 손상에서는 다르게 작용한다. 이러한 상이한 결과는 실험 모델상의 차이 즉, 편측 또는 양측 신허혈, 허혈 및 재관류 시간, L-arginine과 NO 억제제 사용 시간 등의 차이에 기인할 수도 있다. 또한 기질 농도에 따라 합성된 NO의 양이 다르거나 서로 다른 NOS isoform에 의한 문제일 수 있다. 혈관이완이나 혈관수축을 일으키는 내피세포 cNOS의 활성화나 억제여부, 또는 iNOS가 활성화되어 오랫 동안 많은 양의 NO가 합성되었는가 등에 의해 달라질 수도 있다.

4. 만성 신부전

혈장 L-arginine 농도는 식이섭취의 많은 차이에도 불구하고 좁은 범위내에서 조절된다. 신장 근위 세뇨관은 L-citrulline으로부터 arginine succinate transaminase를 통해 L-arginine을 생성하는 주된 원천이며 전신 세포의 NO 합성에 의해 혈장 L-arginine 농도를 조절한다[79]. 점차적인 신기능 감소는 혈장 L-arginine 농도를 낮출 것으로 생각되지만 기능 신실질 감소에 대한 보상기전으로 잔여신 효소 활성이 증가되고 사구체 여과율 감소로 혈장 L-citrulline 농도 증가를 가져 온다[80]. 따라서 폐혈증에서와 같이 cytokine에 의한 많은 양의 L-arginine 소모를 일으키지 않는 한, 만성 신부전에서 L-arginine 공급이 NOS 작용의 율속인자는 아닐 것으로 보인다.

만성 신부전의 약 90%에서 동반되는 고혈압은 신장의 배설기능 감소로 나트륨과 수분의 저류된 결과로 발생한다. 이 때에 혈관수축과 혈관이완사이의 균형이 깨뜨려지고 교감신경계 항진에 의해 혈관 수축력이 강화되어 있다[81]. 근래에는 내인성 NO 합성 억제제 asymmetric dimethyl arginine(ADMA)의 축적에 기인한 말초혈관저항 증가가 고혈압 발생의 병인으로 작용한다고 알려지고 있다. ADMA는 creatinine 농도에 비례하여 증가하며, micromole 농도까지 상승할 수 있다. ADMA가 ecNOS를 억제하지만 iNOS를 억제하는 증거는 아직 없다.

이와는 반대로 요독증은 혈소판 응집 및 흡착장애로 인한 출혈시간 연장과 관련되어 있으며 이는 NO 합성 증가를 시사한다. 만성 신부전 쥐에서 전신으로 L-NMMA 주입시 지연된 출혈시간을 정상화하였으며, 만성 신부전 환자에서 혈소판 NO 및 cGMP 합성은 정상 신기능군에서보다 증가되어 있다. 따라서 요독증 환자에서 NO 합성의 변화는 혈관 및 혈소판 기능장애의 병인에 중요한 구실을 함을 시사한다.

만성 신부전 환자에서도 압수용체 기능장애를 보이며, 정기적인 투석시 저혈압이 발생하는 환자에서 더욱 저명하다. 최근 NO 합성이 만성적으로 억제된 쥐에서 NO 결핍은 감약된 압수용체 기능에 관여할 것임이 시사되었다[81]. 감소된 ecNOS 활성이 만성 신부전 환자에서 특징적인 압수용체 기능장애에 관여하는 것으로 보인다. NO 활성의 감소는 L-citrulline으로부터 L-arginine 합성 능력 감소 때문이 아니라, 내피세포 손상, ADMA 축적에 기인한다. 압수용체 기능장애, 투석시 발생하는 저혈압 및 투석간 고혈압은 NO 활성 감소에 기인한다.

Macula densa에 기초한 신장내 조절기전은 TGF 계이다. Macula densa에는 nNOS가 있으며, iNOS와 ecNOS는 사구체와 근위 세뇨관에 위치한다. Wilcox 등[39]은 급성 NOS 억제에 의해 TGF 활성이 증가됨을 보고하였다. 만성 신부전시 내피세포 손상 및 ADMA 증가로 인한 NO 활성 감소는 TGF 활성을 증가시켜 NaCl 저류, 사구체 여과율 감소, 신혈관

저항증가를 촉진하여 염분 및 수분저류에 대한 신배설 기능을 제한한다.

5. 당뇨병

인슐린 의존형 당뇨환자들은 혈관 합병증으로 인하여 이병율 및 사망율이 증가한다. L-Arginine/NO pathway는 당뇨병 초기의 과다한 생성과, 병이 진행된 후의 기능적 결핍을 보이는 이중 양상으로 관계되는 듯하다[82]. 당뇨병 초기 NO 합성 증가가 사구체 과여과의 원인이 되며, 당뇨병에서 사구체 손상은 R_A의 감소에 기인할 것으로 생각되었다[83]. 전신혈압 상승에 의해 사구체 모세혈관압이 증가되고 사구체 손상이 심해진다.

내피세포 기능장애는 당뇨병성 혈관병증의 병인에 관여한다. 당뇨환자에서 NO 매개 이완반응이 감약되어 있을 뿐 아니라[84] nitroprusside에 대한 내피세포 비의존 혈관 이완 반응 또한 감소되어 있어 NO의 비활성화나 혈관 평활근 반응 장애를 시사한다.

반응성 산소 중간물질의 과다한 가용성은 NO의 비활성화를 일으키게 된다. 당뇨병 쥐에서 내피의존 혈관이완은 superoxide dismutase 첨가에 의하여 부분적으로 회복된다[85]. 그러나 NOS 활성이 당뇨병 때 장애를 보이는지 여부는 확실치 않다.

사람 및 동물 췌장 islet에서 cytokine은 NOS 활성을 증가시켜 cGMP 축적을 일으킨다. NO는 인슐린 의존 당뇨병과 관련된 β세포 기능장애에 관여하는 것으로 보인다. NO는 islet에서 혈당자극에 대한 insulin 분비를 억제한다[86]. Streptozotocin 처리한 10-15일째 된 쥐의 혈장 및 뇨에서 NO_2+NO_3는 상승하나[87] 사구체에서 acetylcholine 자극 cGMP 축적은 감약되어 있다. Nitroprusside 자극 cGMP 반응도 또한 당뇨병 쥐에서 감약되어 있으나 ANP에 대한 반응은 변화되지 않았다[88].

조직단백의 비효소성 당화물질인 진행성 당화최종산물(advanced glycosylation end-products, AGEs)은 당뇨병의 많은 합병증에 관련되어 있다. 메산지움 세포, 내피세포, 단핵세포에 AGEs 수용체가 있으며, 이러한 소견은 AGEs가 NO 활성 조절인자로 내피세포의존 혈관이완을 조절함을 나타낸다[89]. AGEs는 NO를 비활성화시키고, NO의 guanylate cyclase에 대한 자극을 방해하여 당뇨병과 관련된 혈관병증의 발생에 관계되는 것으로 시사되었다. Aminoguanidine으로 AGEs를 억제하면 NO 억제효과가 소실되고 혈관이완장애를 감약시킨다. 기저막 AGEs에 의한 내피세포 기원 NO의 비활성화는 당뇨병에 동반되는 혈관 및 신장병변에서 공통된 경로일 것으로 추측된다[90]. 그러나 L-arginine/NO pathway에 대한 조작이 당뇨병성 신증의 경과에 영향을 줄 수 있을지는 확실하지 않다.

6. NO와 사구체 염증반응

면역학적 기전으로 발생한 사구체 염증이 있는 쥐는 사구체에서 NO 생성이 증가되어 있다[91]. 그러나 (1) NO의 근원은 어떤 세포인가? (2) NO 활성은 어떻게 조절되는가? (3) NO의 효과는 세포보호인가, 또는 세포독성인가? 등이 아직 확실치 않다. Catell 등[92]에 의하면 면역학적 기전에 의한 사구체 손상에서 혈액에서 유래한 사구체 대식세포가 사구체 NO의 주요 근원이라고 하였다. 동시에 사구체 NO 증가에 내인성 사구체 세포의 관여도 배제할 수 없다. TNF, IL-1, γ-IFN 같은 cytokine의 상호작용에 의해 대식세포에서와 사구체 세포에서 NOS가 유발되는데 이들은 autocrine 또는 paracrine 작용에 의해 영향을 미치기 때문에 NO 합성에 대한 작용을 정확히 알기는 어렵다[4]. 예를 들면, 염증초기에는 대식세포가 NOS의 주요 근원이지만 사구체내 메산지움 세포에서 cytokine을 생성한다면 이는 autocrine 또는 paracrine 기전에 의해 NOS를 유발할 것이다[92].

염증반응 동안의 사구체 NO 합성은 NOS를 유발하는 물질뿐 아니라 NOS 유발을 억제하는 물질과도 관계된다. 이런 억제물질은 PDGF, TGFβ, IL-4 그리고 IL-10 등이다. 또한 L-arginine을 ornithine으로 전환하는 arginase에 의해 사구체내 NO 합성이 변화될 수 있다. Arginase 활성화에 의해 NO 합성에 필요한 기질(L-arginine)이 충분하게 제공될 수 없게 된다[93].

염증반응시에 NO가 손상을 주는지는 현재로서는 불분명하다. 사구체 염증시에 NO 생성의 시간적 순서를 정확히 아는 것과 생성된 NO의 상대적인 양을 결정하는 것이 L-arginine/NO pathway에 관련된 가능한 치료 방법을 강구하고 사구체 손상을 예방하는데 중요할 것이다.

7. 죽상경화증

사람 및 동물의 죽상경화증 혈관은 NO 의존 혈관이완 감소를 보인다[94]. 실제로 acetylcholine은 죽상경화증 동맥에서 혈관이완보다는 혈관수축을 일으켰다. 동맥경화 시작 및 유지에서 저밀도지단백(low-density lipoprotein, LDL) 산화변조와 내피세포의 구실이 제시되어 왔다. 산화 LDL은 죽상경화증 혈관에서 보듯이 내피세포의존 혈관이완 장애를 보인다[95]. 대식세포와 마찬가지로 혈관 내피세포는 LDL 수용체를 가지고 있어서 LDL은 내피세포기능을 변화시킨다. 산화 LDL은 NO에 붙어 NO를 비활성화시켜 혈관 평활근으로 확산을 막는다[96]. 죽상경화 부위에 superoxide 생산이 증가되어 있으며, 이곳에서 superoxide는 다시 활성화된 NO의 파괴를 가속화시킨다[97].

산화 LDL은 배양 내피세포에서 ecNOS mRNA 전사를 감소시킨다. 또한 L-arginine 주입은 고콜레스테롤혈증 환자에서 내피세포 의존 혈관이완을 개선시키며 혈류량을 증가시킨다. 이러한 결과는 고콜레스테롤혈증 환자의 혈관은 L-arginine 유용성 및 대사장애가 있음을 가리킨다.

8. 임신과 NO

임신은 말초혈관 및 신장혈관의 이완, 혈압 감소, 사구체 여과율 및 신혈류량 증가 등을 특징으로 한다. 임신중에 cGMP의 증가와 함께 NO 합성이 증가됨이 보고되었다[98]. Guinea pig와 쥐에서 임신중에 cNOS 발현의 광범위한 증가를 보였다. 임신중 변화된 혈역학 상태에 적응하기 위해 NO가 많이 생성되며, 만성고혈압에서는 임신중에 NO 증가가 항고혈압작용을 한다.

임신은 또한 사구체 혈전을 잘 일으킬 수 있는 고응고 상태이다. Raij[99]는 최근 처녀 쥐에서 효과가 없는 소량의 LPS가 임신 후기의 쥐에서는 사구체 혈전을 일으킨다고 보고하였다. 임신중의 질병인 자간전증(pre-eclampsia)은 고혈압, 단백뇨, 사구체 여과율 및 신혈류량 감소, 사구체 혈전 및 산모와 태아의 손상을 특징으로 한다. 쥐에서의 이러한 관찰은 NO 결핍이 자간전증의 병인에 중요한 구실을 할 것을 시사한다. 그러나 인간에서 정상 및 자간전증의 임신에서 NO의 구실은 아직 밝혀지지 않았다.

9. Cyclosporine 신독성

Cyclosporine(CsA) 신독성의 기전은 아직 명확치 않으나, renin-angiotensin 계, 교감신경계, thromboxane A_2 생산 등에 의한 혈관수축 및 혈관 내피세포 기능장애에 기인한 것으로 보인다[100]. Endothelin은 CsA에 의한 사구체 여과율 감소에 중요한 구실을 한다. CsA의 내피의존 혈관이완반응 감소 효과는 CsA과 L-arginine 동시투여에 의해 회복되었다[101].

CsA와 NO의 상반된 작용은 다른 세포에서도 관찰된다. 즉 CsA는 LPS로 자극된 대식세포에서 NO 분비를 억제하였으며, 쥐 혈관 평활근 배양 실험에서도 NO 합성을 억제하였다[102]. CsA는 IL-1β로 처치한 메산지움 세포의 NO 합성을 억제하였으며 NOS mRNA 증가를 억제하였다. 이러한 효과는 이 약물의 면역억제 작용과는 관계없이 CsA이 직접 내피세포나 다른 신장세포에서 NO 합성 및 작용에 길항함을 알 수 있다.

10. 기타

조영제 신독성은 신혈관 수축, 세뇨관 손상, 세뇨관 폐쇄 및 면역학적 손상을 일으킨다. 이중 급성 신부전의 주기전은 신수질 허혈이다. 조영제 투여는 기저상태 및 LPS 자극 NO 합성 모두를 감소시킨다.

신이식에서 동종이식 거부반응시 NO 합성 증가가 나타난다. 급성 신이식 거부반응 쥐 모델을 이용한 실험에서 iNOS 활성이 신간질 및 사구체의 침윤 단핵구세포에서 유의하게 증가되었다[103]. 면역조직화학법에 의한 iNOS 염색양상은 침윤 대식세포 표지자인 ED1 염색양상과 같아 신이식 거부반응에서 침윤대식세포가 NO 합성의 주된 원천임을 보여주었다. 신이식 거부반응에서 iNOS 활성증가는 NO가 세포독성 손상의 매개체로 작용한 결과로 보인다.

급성 심장이식 거부반응 쥐 모델에서 요중 nitrate 배설은 유의하게 증가하였으며, 이는 다른 거부반응의 증거보다 선행하였다[104]. 따라서 요중 nitrate 배설 증가는 급성 거부반응 조기진단에 중요한 표지자로 이용될 수도 있다. CsA 또는 dexamethasone 치료는 임상증상의 개선과 함께 요중 nitrate 배설을 유의하게 감약시켰다. 따라서 급성 거부반응에 NO 계가 관여함

을 알 수 있으며 CsA, dexamethasone 치료효과는 일부 NO 합성 억제에 기인함을 시사한다.

요 약

NO는 양날을 가진 칼처럼 작용한다. 포유동물에서 적당량이 적절한 속도로 분비된다면 숙주방어, 신경전달, 혈관조절 등 생리기능을 수행하는 데 작용한다. 이와는 반대로 조절되지 않는 다량의 NO 합성은 패혈증 쇽, 만성염증 등 개체에게 치명적인 손상을 줄 수 있는 병태생리적 상황에 관여한다.

고혈압이나 혈관수축에 연관되는 몇몇 질환은 cNOS계의 기능저하와 연관되어 있다. 따라서 L-arginine이나 항산화제의 사용으로 NO 계 기능부전을 교정하는 치료들이 시도되고 있다. 이미 진행된 내피세포 기능부전에서는 cNOS를 통한 NO 합성이 불가능해져 외인성 NO generator의 추가가 필요하게 된다. 하지만 전통적인 NO generator인 nitroglycerin 등은 약물내성의 단점이 있으므로 이러한 단점을 보완하고 혈관이완 및 항흡착기능을 가진 새로운 NO donor로 대치될 것이 기대된다.

패혈증 쇽, 감염, 당뇨병 초기와 같은 질환에서는 L-arginine/NO 활성이 증가되어 있다. 이들 NO 증가는 세포독성 작용이 있어 치명적인 조직파괴를 가져온다. 따라서 이들 질환에서 NO 억제제 사용은 치료에 도움이 되지만 ecNOS와 iNOS 동시 억제는 NO의 조직보호기능을 차단하여 오히려 해롭게 작용할 수 있다. 선택적인 iNOS 억제제가 패혈증 쇽, 감염, 당뇨병 등의 치료에 유용하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다. 또한 체내에서 NO 대사산물인 nitrite, nitrate 그리고 L-citrulline의 측정은 특정 질환의 경과 추적 및 치료반응 여부를 보는 데 이용될 수 있다. L-Arginine/NO 계의 생리 및 병태생리에 대한 더 많은 이해가 이루어진다면 치료법의 새로운 길을 열 수 있을 것으로 보인다.

REFERENCES

1) Lamas S, Marsden PA, Ll GK, Tempst P, Michel T: *Endothelial nitric oxide synthase: Molecular cloning and characterization of a distinct constitutive enzyme isoform. Proc Natl Acad Sci USA 89:6348-6352, 1992*

2) Lyons CR, Orloff GJ, Cunningham JM: *Molecular cloning and functional expression of an inducible nitric oxide synthase from a murine macrophage cell line. J Biol Chem 267:6370-6374, 1992*

3) Geller DA, Lowenstein CJ, Shapiro RA, Nussler AK, Di-Silvio M, Wang SC, Nakayama DK, Simmons RL, Snyder SH, Rilliar TR: *Molecular cloning and expression of inducible nitric oxide synthase from human hepatocytes. Proc Natl Acad Sci USA 90:3491-3495, 1993*

4) Murad F, Mittal CK, Arnold WP: *Guanylate cyclase: Activation by azide, nitro compounds, nitric oxide and hydroxyl radical and inhibition by haemoglobin and myoglobin. Adv Cyclic Nuc Res 9:145-158, 1978*

5) Gryglewski RJ, Palmer RMJ, Moncada S: *Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. Nature 320:454-456, 1986*

6) Shultz PJ, Tayeh MA, Marletta MA, Raij L: *Synthesis and action of nitric oxide in rat glomerular mesangial cells. Am J Physiol 261: F600-606, 1991*

7) Raij L, Baylis C: *Glomerular actions of nitric oxide. Kidney Int 120:227-237, 1994*

8) Pollock JS, Nakane M, Buttery LD, Martinez A, Springall D, Polak JM, Forstermann U, Murad F: *Characterization and localization of endothelial nitric oxide synthase using specific monoclonal antibodies. Am J Physiol 265:C1379-C1387, 1993*

9) Evans T, Carpenter A, Cohen J: *Purification of a distinctive form of endotoxin induced nitric oxide synthase from rat liver. Proc Natl Acad Sci USA 89:5361-5365, 1992*

10) Pollock JS, Forstermann U, Mitchell JA, Warner TD, Schmidt HH, Nakane M, Murad F: *Purification and characterization of particulate endothelium derived relaxing factor synthase from cultured and native bovine aortic endothelial cells. Proc Natl Acad Sci USA 88:10480-10484, 1991*

11) Sessa WC, Barber CM, Lynch KR: *Mutation of N-myristoylation site converts endothelial cell nitric oxide synthase from a membrane to a cytosolic protein. Circ Res 72:921-924, 1993*

12) Busconi L, Michel T: *Endothelial nitric oxide synthase. N-terminal myristoylation determines subcellular localization. J Biol Chem 268:8410-8413, 1993*

13) Maekawa K, Imagawa N, Nagamatsu M, Ha-

rada S: *Molecular cloning of a novel protein-tyrosine phosphatase containing a membrane-binding domain and GLGF repeats. FEBS Lett 337:200-206, 1994*

14) Abu SH, Stuehr DJ: *Nitric oxide synthases reveal a role for calmodulin in controlling electron transfer. Proc Natl Acad Sci USA 90:10769-10722, 1993*

15) Choi HJ, Xie QW, Calaycay J, Mumford RA, Swiderek KM, Lee TD, Nathan C: *Calmodulin is a subunit of nitric oxide synthase from macrophages. J Exp Med 176:599-604, 1992*

16) Drexler H, Zeiher AM, Meinzer K, Just H: *Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolemic patients by L-arginine. Lancet 338:1546-1550, 1991*

17) Higashi Y, Oshima T, Ozono R, Watanabe M, Matsuura H, Kajiyama G: *Effects of L-arginine infusion on renal hemodynamics in patients with mild essential hypertension. Hypertension 25: 898-902, 1995*

18) Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S: *Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. Lancet 339:572-575, 1992*

19) Higashi Y, Oshima T, Ono N, Hiraga H, Yoshimura M, Watanabe M, Matsuura H, Kambe M, Kajiyama G: *Intravenous administration of L-arginine inhibits angiotensin-converting enzyme in humans. J Clin Endocrin Metab 80:2198-2202, 1995*

20) Hecker M, Sessa WC, Harris HJ, Anggard EE, Vane JR: *The metabolism of L-arginine and its significance for the biosynthesis of endothelium derived relaxing factor: Cultured endothelial cells recycle L-citrulline to L-arginine. Proc Natl Acad Sci USA 87:8612-8616, 1990*

21) Hattori Y, Campbell EB, Gross SS: *Argininosuccinate synthase mRNA and activity are induced by immunostimulants in vascular smooth muscle. Role in the regeneration or arginine for nitric oxide synthesis. J Biol Chem 269: 9405-9408, 1994*

22) Nussler AK, Billiar TR, Liu ZZ, Morris SJ: *Coinduction of nitric oxide synthase and argininosuccinate synthetase in a murine macrophage cell line. Implications for regulation of nitric oxide production. J Biol Chem 269:1257-1261, 1994*

23) Bachman S, Mundel P: *Nitric oxide in the kidney: Synthesis, localization and function. Am J Kidney Dis 24:112-129, 1994*

24) Terada Y, Tomita K, Nonoguchi H, Mammo F: *Polymerase chain reaction localization of constitutive nitric oxide synthase and soluble guanylyl cyclase messenger RNAs in microdissected rat nephron segments. J Clin Invest 90:659-665, 1992*

25) McQuillan LP, Leung GK, Marsden PA, Kostyk SK, Kourembanas S: *Hypoxia inhibits expression of eNOS via transcriptional and posttranscriptional mechanisms. Am J Physiol 267: H1921-1927, 1994*

26) Yoshizumi M, Perrella MA, Burnett JJ, Lee ME: *Tumor necrosis factor downregulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life. Circ Res 73:205-209, 1993*

27) Kunz D, Muhl H, Walker G, Pfeilschifter J: *Two distinct signaling pathways trigger the expression of inducible nitric oxide synthase in rat renal mesangial cells. Proc Natl Acad Sci USA 91:5387-5391, 1994*

28) Vodovotz Y, Bogdan C, Paik J, Xie QW, Nathan C: *Mechanisms of suppression of macrophage nitric oxide release by transforming growth factor beta. J Exp Med 178:605-613, 1993*

29) Lahera V, Salom MG, Miranda-Guardiola F, Moncada S, Romero JC: *Effects of N^G -nitro-L-arginine methyl ester on renal function and blood pressure. Am J Physiol 261:F1033-1037, 1991*

30) Zatz R, De Nucci G: *Effects of acute nitric oxide inhibition on rat glomerular microcirculation. Am J Physiol 261:F360-F363, 1991*

31) Navar LG: *Renal autoregulation: Perspectives from whole kidney and single nephron studies. Am J Physiol 234:F357-F370, 1978*

32) Deng A, Baylis C: *Locally produced EDRF control preglomerular resistance and ultrafiltration coefficient. Am J Physiol 264:F212-F215, 1993*

33) Ito S, Arima S, Ren YL, Juncos LA, Carretero OA: *Endothelium- derived relaxing factor/nitric oxide modulates angiotensin II action in the isolated microperfused rabbit afferent but not efferent arteriole. J Clin Invest 91:2012-2019, 1993*

34) Shultz PJ, Schorer AE, Raij L: *Effects of endothelium-derived relaxing factor and nitric oxide on rat mesangial cells. Am J Physiol 258:F162-167, 1990*

35) Ohishi K, Carmines PK, Inscho EW, Navar LG: *EDRF-angiotensin II interactions in rat jux-*

tamedullary afferent and efferent arterioles. Am J Physiol 263:F900-F906, 1992

36) Gabbai FB, Peterson DW, Khang S, Blantz RC: *Glomerular hemodynamics in the isolated perfused rat kidney in control and during administration of N^G-monomethyl L-arginine(Abstract). JASN 3:561A, 1992*

37) Juncos LA, Garvin J, Carretero OA, Ito S: *Flow modulates myogenic response in isolated microperfused rabbit afferent arterioles(Abstract). J Am Soc Nephrol 4:555, 1993*

38) Ito S, Ren Y: *Evidence for the role of nitric oxide in macula densa control of glomerular hemodynamics. J Clin Invest 92:1093-1098, 1993*

39) Wilcox CS, Welch WJ, Murad F, Gross ST, Taylor G, Levi R, Schmidt HHHW: *Nitric oxide synthase in macula densa regulates glomerular capillary pressure. Proc Natl Acad Sci USA 89:11993-11997, 1992*

40) Ito S, Ren Y: *Evidence for the role of nitric oxide in macula densa control of glomerular hemodynamics. J Clin Invest 92:1093-1098, 1993*

41) Shultz PJ, Tolins JP: *Adaptation to increased dietary salt intake in the rat: Role of endogenous nitric oxide. J Clin Invest 91:642-650, 1993*

42) Jover B, Herizi A, Ventre F, Dupont M, Mimran A: *Sodium and angiotensin in hypertension induced by long-term nitric oxide blockade. Hypertension 21:944-948, 1993*

43) Persson PB, Baumann JE, Ehmke H, Hackenthal E, Kirchheim HR, Nafz B: *Endothelium-derived NO stimulates pressure-dependent renin release in conscious dogs. Am J Physiol 264:F943-F947, 1993*

44) Reid I, Bui H, Chou L: *Role of nitric oxide in the renin and heart rate responses to β-adrenergic stimulation. Hypertension 23(Suppl I):1149-1153, 1994*

45) Sigmon DH, Carretero OA, Beierwaltes WH: *Endothelium-derived relaxing factor regulates renin release in vivo. Am J Physiol 263:F256-F261, 1992*

46) Schricker K, Kurtz A: *Liberators of NO exert a dual effect on renin secretion from isolated mouse renal juxtaglomerular cells. Am J Physiol 265:F180-F186, 1993*

47) He XR, Greenberg SG, Briggs JP, Schnermann J: *Effects of nitric oxide on renin secretion II. Studies in the perfused juxtaglomerular apparatus. Am J Physiol 268:F953-F959, 1995*

48) Pollock DM, Polakowski JS, Divish BJ, Opgenorth TJ: *Angiotensin blockade reverses hypertension during long-term nitric oxide synthase inhibition. Hypertension 21:660-666, 1993*

49) Biondi ML, Bolterman RJ, Romero JC: *Zonal changes of guanidine 3',5'-cyclic monophosphate related to endothelium-derived relaxing factor in dog renal medulla. Renal Physiol Biochem 15:16-22, 1992*

50) Mattson DL, Shanhong LU, Nakanishi K, Papanek PE, Cowley AW Jr: *Effect of chronic renal medullary nitric oxide inhibition on blood pressure. Am J Physiol 266:H1918-H1926, 1994*

51) Romero JC, Lahera V, Salom MG, Biondi ML: *Role of the endothelium-dependent relaxaing factor nitric oxide on renal function. J Am Soc Nephrol 2:1371-1378, 1992*

52) Khraibi AA, Haas JA, Knox FG: *Effect of renal perfusion pressure on renal interstitial hydrostatic pressure in rats. Am J Physiol 256: F165-F170, 1989*

53) Romero JC, Knox FG: *Mechanisms underlying pressure-related natriuresis: The role of the renin-angiotensin and prostaglandin systems: State of the art lecture. Hypertension 11:724-738, 1988*

54) Gonzales-Campoy JM, Long C, Roberts D, Berndt TJ, Romero JC, Knox FG: *Renal interstitial hydrostatic pressure and PGE_2 in pressure natriuresis. Am J Physiol 262:F718-F722, 1992*

55) Salom MG, Lahera V, Guardiola F, Romero JC: *Blockade of pressure natriuresis induced by the inhibition of the renal synthesis of nitric oxide in dogs. Am J Physiol 262:F718-F722, 1992*

56) Lahera V, Salom MG, Miranda-Guardiola F, Moncada S, Romero JC: *Effects of N^G-nitro-L-arginine methylester on renal function and blood pressure. Am J Physiol 261:F1033-F1037, 1991*

57) Ito S, Johnson CS, Carretero OA: *Modulation of angiotensin II-induced vasoconstriction by endothelium-derived relaxing factor in the isolated microperfused rabbit afferent arteriole. J Clin Invest 87:1656-1663, 1991*

58) 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*

59) Sigmon DH, Carretero OA, Beierwaltes WH: *Angiotensin dependence of endothelium-mediated renal hemodynamics. Hypertension 20:643-650, 1992*

60) Wilcox CS, Baylis C, Wingo CS: *Glomerular-tubular balance and proximal regulation. In The Kidney: Physiology and Pathophysiology, edn 2. Edited by Seldin DW, Giebisch G. New York: Raven Press Ltd; 1992:1807-1842*
61) Chen PY, Sanders PW: *L-arginine abrogates salt-sensitive hypertension in Dahl/Rapp rats. J Clin Invest 88:1559-1567, 1991*
62) Chen PY, Sanders PW: *Role of nitric oxide synthesis in salt sensitive hypertension in Dahl/Rapp rats. Hypertension 22:812-818, 1993*
63) Patel AR, Granger JP, Kirchner KA: *L-arginine improves transmission of perfusion pressure to the renal interstitium in Dahl salt-sensitive rats. Am J Physiol 266:R1730-R1735, 1994*
64) Arnal JF, Battle T, Menard J, Michel JB: *The vasodilatory effect of endogenous nitric oxide is a major counter-regulatory mechanism in the spontaneously hypertensive rats. J Hypertens 11:945-950, 1993*
65) Yamazaki J, Fujita N, Nagao T: *N^G-monomethyl-L-arginine induced pressure response at developmental and established stages in spontaneously hypertensive rats. J Pharmacol Exp Ther 259:52-57, 1991*
66) Nakazono K, Watanabe N, Matsuno K, Sasaki J, Sato T, Inoue M: *Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? Proc Natl Acad USA 88:10045-10048, 1991*
67) Lusher TF, Vanhoutte PM: *Endothelium-dependent contractions to acetylcholine in the aorta of the spontaneously hypertensive rats. Hypertension 8:344-348, 1986*
68) Parmer RJ, Cervenka JH, Steiner RA: *Baroreflex sensitivity and heredity in essential hypertension. Circulation 85:497-503, 1992*
69) Bockman CS, Jeffries WB, Pettinger WA, Abel PW: *Enhanced release of endothelium-derived relaxing factor in mineralocorticoid hypertension. Hypertension 20:304-313, 1992*
70) King AJ, Mercer P, Troy JL, Brenner BM: *Endothelium-derived relaxing factor and the vascular reply to systemic hypertension. J Am Soc Nephrol 2:1072-1077, 1991*
71) Sigmon DH, Beierwaltes WH: *Degree of renal artery stenosis alters nitric oxide regulation of renal hemodynamics. J Am Soc Nephrol 5: 1369-1377, 1994*
72) Bone RC: *The pathogenesis of sepsis. Ann Intern Med 115:457-469, 1991*
73) Kilbourn RG, Gross SS, Jubran A, Adams J, Ggriffith OW, Levi R, Lodato RF: *N^G- Methyl-L-arginine inhibits tumor necrosis factor induced hypotension: Implications for the involvement of nitric oxide. Proc Natl Acad Sci USA 87:3629-3632, 1990*
74) Shultz PJ, Raij L: *Endogenously synthesized nitric oxide prevents endotoxin-induced glomerular thrombosis. J Clin Invest 90:1718-1725, 1992*
75) Lieberthal W, Wolf EF, Rennke HG, Valeri CR, Levinsky NG: *Renal ischemia and reperfusion impair endothelium-dependent relaxation. Am J Physiol 256:F894-F900, 1989*
76) Cristol JP, Thiemermann C, Mitchell JA, Walder C, Vane JR: *Support of renal blood flow after ischemic-reperfusion injury by endogenous formation of nitric oxide and of cyclo-oxygenase vasodilator metabolites. Br J Pharmacol 109: 188-194, 1993*
77) Tome LA, Campos SB, Seguro AC: *Protective effect of L-arginine on post-ischemic acute renal failure(Abstract). Kidney Int 46:1747, 1994*
78) Yu L, Gengaro PE, Niederberger M, Burke TJ, Schrier RW: *Nitric oxide: A mediator in rat tubular hypoxia/reoxygenation injury. Proc Natl Acad Sci USA 91:1691-1695, 1994*
79) Reyes AA, Karl IE, Klahr S: *Role of arginine in health and in renal disease. Am J Physiol 267:F331-F346, 1994*
80) Bouby N, Hassler C, Parvy P: *Renal synthesis of arginine in chronic renal failure: In vivo and in vitro studies in rats with 5/6 nephrectomy. Kidney Int 44:676-683, 1993*
81) Scrogen KE, Veelken R, Leuft FC: *Sympathetic baroreceptor responses after chronic N^G-nitro-L-arginine methyl ester treatment in conscious rats. Hypertension 23:982-986, 1994*
82) Bucala R, Tracey KJ, Cerami A: *Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilation in experimental diabetes. J Clin Invest 87:432-438, 1991*
83) Hogan M, Cerami A, Bucala R: *Advanced glycosylation endproducts block the antiproliferative effect of nitric oxide. Role in the vascular and renal complications of diabetes mellitus. J Clin Invest 90:1110-1115, 1992*
84) Choi KC, Park HC, Lee J: *Attenuated release of atrial natriuretic peptide and vasorelaxation in streptozotocin-induced diabetic rats. Korean J Med Sci 9:101-106, 1994*
85) Hattori Y, Kawasaki H, Abe K, Kanno M: *Superoxide dismutase recovers altered endo-*

thelium-dependent relaxation in diabetic rat aorta. Am J Physiol 261:H1086-1094, 1991

86) Corbett JA, Mikhael A, Shimizu J, Frederick K, Misko TP, McDaniel ML, Kanagawa O, Unanue ER: *Nitric oxide production in islets from nonobese diabetic mice: Aminoguanidine-sensitive and -resistant stages in the immunological diabetic process. Proc Natl Acad Sci USA 90:8992-8995, 1993*

87) Bank N, Aynedjian HS: *Role of EDRF(nitric oxide) in diabetic renal hyperfiltration. Kidney Int 43:1306-1312, 1993*

88) Wang YX, Brooks DP, Edwards RM: *Attenuated glomerular cGMP production and renal vasodilation in streptozotocin-induced diabetic rats. Am J Physiol 264:R952-R956, 1993*

89) Bucala R, Tracey KJ, Cerami A: *Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. J Clin Invest 87:432-438, 1991*

90) Hostetter TH, Troy JL, Brenner BM: *Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. Kidney Int 19:410-415, 1981*

91) Cattell V, Largen P, De Heer E, Cook T: *Glomeruli synthesize nitrite in active Heymann nephritis: The source is infiltrating macrophages. Kidney Int 40:847-851, 1991*

92) Mene P, Simonson MS, Dunn MJ: *Physiology of the mesangial cell. Physiol Rev 69:1347-1424, 1989*

93) Jansen A, Lewis S, Cattell V, Cook HT: *Arginase is a major pathway of L-arginine metabolism in nephritic glomeruli. Kidney Int 42:1107-1112, 1992*

94) Luscher TF, Bock HA, Yang ZH, Diederich D: *Endothelium-derived relaxing and contracting factors: Perspectives in nephrology. Kidney Int 39:575-590, 1991*

95) Andrews HE, Bruckdorfer KR, Dunn RC, Jacobs M: *Low-density lipoproteins inhibit endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta. Nature 327:237-239, 1987*

96) Chin JH, Azhar S, Hoffman BB: *Inactivation of endothelial derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. J Clin Invest 89:10-18, 1992*

97) Minor RJ, Myers PR, Guerra RJ, Bates JN, Harrison DG: *Diet-induced atherosclerosis increases the release of nitrogen oxides from rabbit aorta. J Clin Invest 86:2109-2116, 1990*

98) Engels K, Deng A, Samsell L, Hill C, Baylis C: *Increased nitric oxide(NO) production in normal pregnancy is resistant to inhibition(Abstract). JASN 4:548A, 1993*

99) Raij L: *Glomerular thrombosis in pregnancy: Role of L-arginine and nitric oxide pathway. Kidney Int 45:775-781, 1994*

100) Conger JD, Kim GE, Robinette JB: *Effects of Ang-II, ETA, and TXA_2 receptor antagonists on cyclosporine A renal vasoconstriction. Am J Physiol 267:F443-F449, 1994*

101) Lee J, Park KK, Choi KC, Yoo K, Kim W, Lee K-Y, Kook H, Kim SW, Kim NH, Baik YH: *L-Arginine restores cyclosporine-induced impairment of vascular relaxation and cGMP generation. Korean J Neprhology 15:149-155, 1996*

102) Burkart V, Inai Y, Kallman B, Kolb H: *Cyclosporine A protects pancreatic islet cells from nitric oxide dependent macrophage cytotoxicity. FEBS Lett 313:56-58, 1992*

103) Cattell V, Smith J, Jansen A, Riveros-Moreno V, Moncada S: *Localization of inducible nitric oxide synthase in acute renal allograft rejection in the rat. Transplant 58:1399-1402, 1994*

104) Winlaw DS, Schyvens CG, Smythe GA, Du Z, Rainer SP, Keogh AM, Mundy JA, Lord RS, Spratt PM, Macdonald PS: *Urinary nitrate excretion is a noninvasive indicator of acute cardiac allograft rejection and nitric oxide production in the rat. Transplant 58:1031-1036, 1994*