허혈성 급성 신부전의 병태생리

경북대학교 의과대학 내과학교실

조 동 규

서 론

허혈로 손상을 받은 신장에 나타나는 구조적 및 생화학적 변화는 혈관수축(vasoconstriction), 세뇨관세포의 박리(desquamation of tubular cells), 세뇨관 내강의 폐쇄(intraluminal tubular obstruction) 그리고 세뇨관 내 사구체 여과액의 역류(transtubular back-leakage of the glomerular filtrate) 로 요약할 수 있을 것이다[1]. 최근 허혈성 급성 신부전에 관한 혈관 및 세포기전에 대한 연구로 이 질환의 발생과 유지의 병태 생리 뿐 아니라 손상 받은 세뇨관이 완전히 복원되는 과정도 많이 이해하게 되었다. 즉 여러가지 성장 인자들(growth factors)이 세뇨관의 복원에 중개자(mediator)로 작용할 가능성이 높으며 중요한 생명 현상인 apoptosis도 급성 신부전에 직접 관계가 있다고 알려지게 되었다.

저자는 허혈성 급성 신부전의 시작과 유지 그리고 복원과정의 병태생리에 대하여 최근 소개된 여러가지 연구를 정리하고자 한다.

1. 혈관 인자(vascular factors)

1) 혈관 수축(vasoconstriction)

허혈성 급성 신부전은 정의상 신혈류량의 감소에 의해 유발된다. 신혈류량의 감소는 심박출량의 감소에 의하거나 신동맥 협착이나 폐쇄, 그 외 동맥경화증, 죽종색전 혹은 혈관염 등에 의해 초래된다. 그러나 신혈류량이 중단된 후 즉시 중단된 혈류를 원상 복귀한다고 하더라도 일단 신부전이 초래된 경우 신부전의 진행을 막을 수는 없다는 것은 오래 전부터 알려진 사실이다. 또한 사람에서 급성 신부전의 경우 신혈류량은 정상의 25-50%로 감소하더라도 GFR은 정상의 5%이하로 감소한다고 하였다[2-4]. 즉, 신혈류량의 감소나 신혈류의 신장내 분포 변화는 급성 신부전을 유발하지만 신혈류량은 신부전의 정도와 비례하지 않을 뿐 아니라 일단 허혈로 손상을 입으면 전체 신 혈류량의 회복과는 무관하게 세뇨관 상피세포에서 일련의 병태생리 과정들이 촉발되어 조직 손상과 기능 결여가 지속되는 것이다.

신장의 미세혈관의 기능은 혈관 수축 인자와 확장 인자의 균형에 의해 국소에서의 혈류가 적절하게 유지되어야 보전될 수 있다. 혈관 내피 세포는 prostacyclin(PGI_2)과 nitric oxide로 알려진 endothelium-derived relaxation factor(EDRF)와 같은 강력한 혈관 확장 인자들과 함께 platelet activating factor, platelet-derived growth factor 그리고 endothelin-1과 같은 강력한 혈관 수축 인자들을 생산하여 분비하므로서 국소에서의 혈류의 자동조절에 중추적인 역할을 한다. 혈관 내피세포의 손상으로 기능이 변화하게 되면 국소에서 혈관 수축이 일어나며 이것은 endothelin과 같은 혈관 수축 인자의 증가에 의하거나 nitric oxide와 같은 혈관 확장 인자의 감소에 의한다. 혈관수축으로 세동맥 특히 수입 세동맥(afferent arteriole)의 저항이 증가하게 되며 사구체 혈류는 감소하게 되고 따라서 사구체 모세혈관압이 낮아지므로 결국 모세혈관 내외 여과압(transcapillary ultrafiltration pressure)도 떨어지게 된다[5](Fig. 1).

이러한 혈관 손상이 급성 신부전에서의 여과 부전(filtration failure)의 원인이 되는 것은 분명하지만 허혈후 어떤 시기에 어느 정도의 영향을 끼치는 지에 대해서는 허혈의 정도, 기간에 따라 일정하지는 않다. 그러나 일반적으로 실험 동물에서는 급성 신부전의 발생 초기(수시간)부터 수일 까지는 주로 세뇨관 손상에 의해 여과 부전이 초래되나 회복기 혹은 최종 단계에서의 신기능의 감소는 사구체 미세 순환이상에 의한다고 한다[6].

2) 신 수질 저산소증(medullary hypoxia)

a) 신혈류의 불균질(heterogeneity)

신장은 심 박출량의 약 25%에 달하는 타 장기에

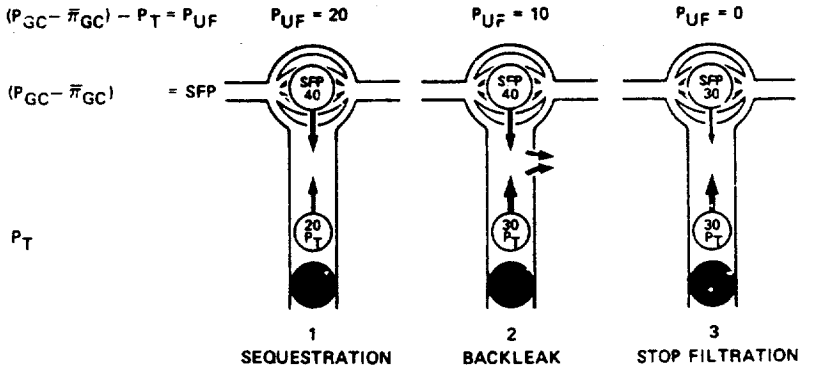


Fig. 1. Mechanisms of filtration failure and oligoanuria in canine postischemic acute renal failure.
P_T denotes proximal tubular pressure; SFP the stop-flow pressure, which is the imbalance between the hydraulic(P_{GC}) and oncotic($\bar{\pi}_{GC}$) pressures prevailing in the glomerular capillaries; and P_UF the net glomerular transcapillary pressure for ultrafiltration the difference betweet SFP and PT. The process begins when occluding tubular cell debris results in sequestration of filtrate(1). Next, tubular pressure(P_T) rises and the obstructed tubule is vented by transtubular back leak filtrate(2). Then, a tubuloglomerular capillary hydraulic pressure(measured indirectly a stop-flow pressure[SFP] diclines, thereby abolishing transcapillary ultrafiltration presur(P_UF; 3).

비하면 비교적 많은 혈류를 받고 있으나 신장내에서 각 부위에 따른 혈류의 분포는 균등하지 않다. 즉 이들 혈류의 대부분은 신 피질에 분포되어 사구체여파나 용질의 재흡수에 적합하게끔 되어 있다. 한편 신 수질은 상대적으로 혈류가 빈약한데 이것은 이 부분이 주로 소변을 농축시키는 역할을 하는 부위로서 농축에 필요한 삼투압차를 높게 유지하기 위한 것으로 받아들여지고 있다[7](Fig. 2).

신 수질은 이와 같이 혈류량이 낮을 뿐 아니라 외수질(outer medulla)부위에서는 산소분압이 피질에 비해 훨씬 낮은데 그것은 구조적으로 이 부위에서 산소가 직행 혈관(vasa recta)을 통하여 역류 교환(countercurrent exchange) 되므로서 산소분압이 급격하게 떨어지기 때문으로 생각한다[8](Fig 3). 뿐만 아니라 외 수질주위의 thick ascending limb(TAL)에서는 sodium을 능동적으로 재흡수하여 삼투압차를 높게 유지해야 하는데 이 작업은 많은 량의 산소를 필요로 하므로 이 부위에서의 저산소증은 더 심해진다. 즉 대사에 필요한 요구는 많으나 이를 충족시키지 못하는 산소 공급의 불균형에 의해서 TAL의 세포는 취약하게 된다. 신 수질 특히 외 수질에서의 저산소증은 사람을 포함한 많은 포유류에서 알려져 있는데 실제로 측정해 보면 피질의 조직내 산소분압이 50mmHg인데 비하여 수질은 10-20mmHg에 불과하다[9-12].

이와 같은 신 혈류의 불균질(heterogeneity)과 동반된 신 수질의 저산소증도 허혈성 급성 신부전의 병태생리에 중요한 역할을 한다. 즉 허혈로 인한 손상은 혈류가 가장 적고 아울러 산소분압이 가장 낮은 조직부터 생기게 될 것은 자명할 것이다. 더 나아가 어떠한 원인으로 신혈류가 급격히 감소하게 되면 혈류의 불균질화는 더 심화하는 것으로 알려져 있다. Hellberge 등[13]은 쥐 신장에서 60분간 허혈을 초래한 후 표재 피질(superficial cortex), 외 수질 및 내 수질(inner medulla)에서 혈류를 측정한 결과 허혈후 피질에서는 실험전 혈류의 60%로 감소한데 비해 외 수질은 실험전 혈류의 16%까지 감소한 반면 내 수질은 오히려 125%까지 증가하였다. 이러한 소견은 허혈성 급성 신부전에서 피질은 창백하게 되고 수질에서는 울혈이 나타난다는 병리 조직학적 특징과 일치한다[14]. 어떤 학자들은 이러한 혈류의 차이를 피질로부터 수질로 혈류가 재분포된 것으로 보기도 하며 또 다른 학자들은 수질에 울혈이 증가한 것으로 생각하기도 한다[15, 16].

b) 신 수질 저산소증에 대한 적응 기전

저산소증을 극복하여 산소대사의 항상성을 유지하기 위하여 외 수질 세포들은 혈관의 수축 또는 확장에 관여하는 여러 mediator들에 대한 수용체를 갖고 있

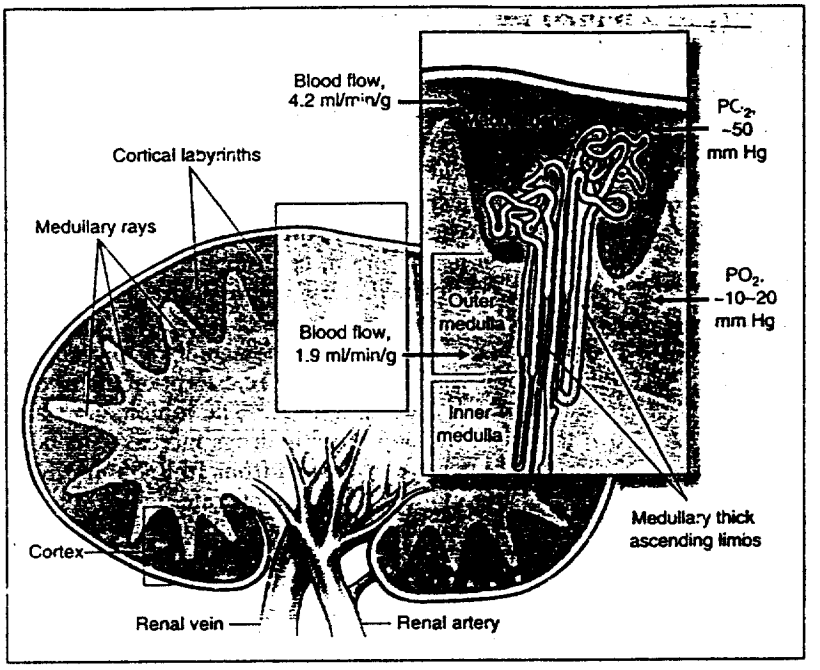


Fig. 2. Anatomical and physiologic features of the renal cortex and medulla. The cortex, whose ample blood supply optimizes glomerular filtration, is generally well oxygenated, except for the medullary-ray areas devoid of glomeruli, which are supplied by venous blood ascending from the medulla. The medulla, whose meager blood supply optimizes the concentratio of the urine,is poorly oxygenated. Medullary hypoxia results both from countercurrent exchange of oxygen within the vasa recta and from the consumption of oxygen by the medullary thick ascending limbs. renal medullary hypoxia is an obligaory part of the process of urinary concentration. PO_2 denotes partial pressure of oxgen.

다. 결국 이 부위에서의 산소요구량은 세뇨관 재흡수의 정도에 비례하며 세뇨관 재흡수를 결정 짓는 변수는 GFR, TAL에 도달하는 소변량, 그리고 각종 mediator 들이 세가지이다.

(1) Prostaglandin과 그 대사 산물

Prostaglandin E_2는 수질에서 생산되어 수질의 혈관을 확장시키고[7] 또한 세뇨관 세포의 산소 소모를 감소시킨다[17].

(2) 기타 혈관작용 mediators

Nitric oxide는 수질의 thick limb에서 합성된다[18]. Nitric oxide 합성을 억제하면 수질의 손상을 초래하며 신부전으로 진행하는 것으로 보아[9, 19] 이것이 산소공급에 중요한 역할을 한다는 것을 알 수 있다. ANP와 같은 종류인 urodilantin도 원위 세뇨관에서 생산되어 혈관확장을 일으킨다. Endothelin이나 angiotensin II와 같은 강력한 혈관 수축제에 대한 수용체도 수질에서 발견된다[20].

(3) Adenosine

Adenosine은 세포가 저산소증일 때 ATP로부터 생산되며 여러 조직에서 일반적으로 혈관 확장기능을 가진다. 신장에서는 피질에서는 혈관 수축(사구체 여과 감소)을 일으키나 수질에서는 혈관 확장(세뇨관 수송의 억제)을 일으켜 수질의 저산소증을 보상한다[21, 22].

(4) Tubuloglomerular feedback

세뇨관에서 sodium을 충분히 재흡수하지 못하고 많은 량의 사구체 여과액이 원위 부위까지 도달하게 되면 macula densa를 활성화 시킨다. 이것은 즉시 사구체를 수축하게 되어 사구체 여과를 줄이게 되고 따라서 수질의 TAL에서는 재흡수에 소모되는 산소요구량을 줄이므로서 저산소증을 상쇄하게 된다[23].

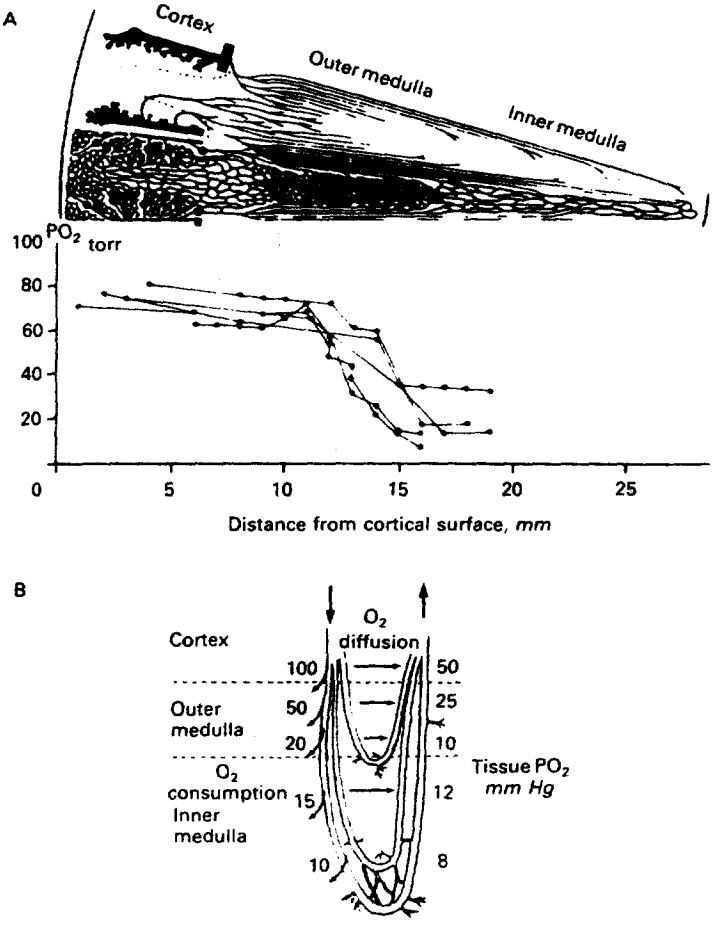


Fig. 3. Heterogeneity of renal oxygenation. A) Renal tissue oxygen tension in different parts of the kidney. The upper part illustrates schematically the renal vascular pattern. B) Countercurrent exchange of oxygen in the vasa: diffusion of oxygen between arterial and venous limbs minimizes the dissipation of the cortico-medullary gradient of tissue oxygen tension.

(5) 기타

여러 가지 성장 인자들, hormone과 neuromediators, 그리고 heat-shock protein 등이 있으나 이 글의 뒷부분 회복과정에서 언급하기로 한다.

2. 세뇨관 세포의 손상

허혈성 및 독성 급성 신부전에서는 세뇨관 세포의 손상과 죽음을 떼어놓을 수 없다. 세뇨관 세포가 괴사를 일으켜 죽음에 이르는 과정의 병태생리는 매우 복잡하여 아직 완전히 이해되고 있는 것은 아니다. 세포의 죽음과 세뇨관의 구조와 기능이 회복되는 과정을 요약하여 그림으로 표시하였다(Fig. 4).

1) 구조적 변화

허혈로 인한 손상의 초기 형태학적 변화는 근위 세뇨관 세포의 apical membrane에 bleb이 생기고 동시에 솔변연(brush border)이 소실된다[24, 25]. 근위 세뇨관 세포는 actin과 microtubule cytoskeletal network의 변화로 극성(polarity)을 잃고 치밀결합부(tight junction)의 integrity는 파괴된다[26-28]. 그리고 Na/K-ATPase가 basolateral side로부터 apical

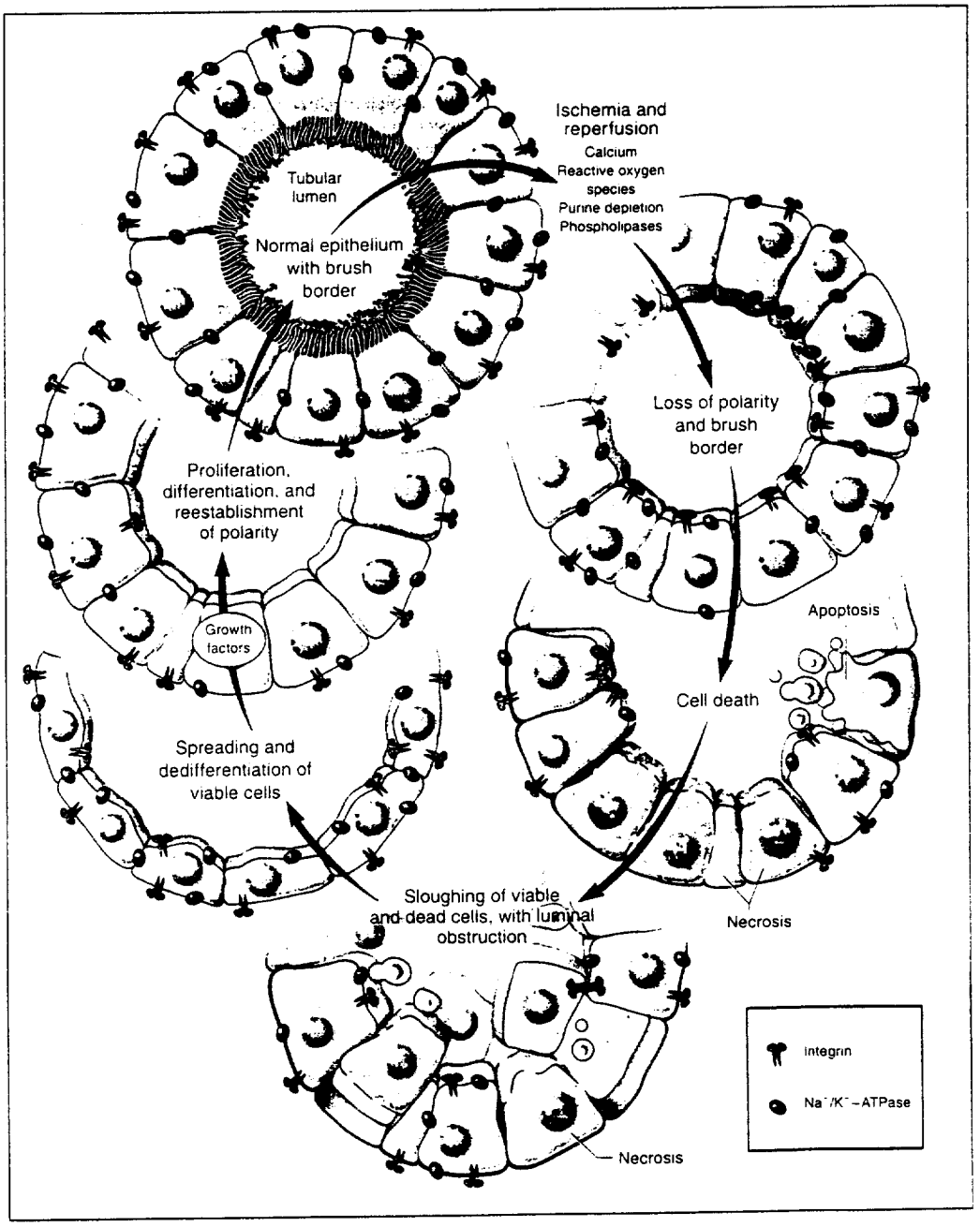


Fig. 4. TubularCell injury and Repair in ischemic acute enal failure. After ischemia and reperfusion, morpholgic changes occur in the proximal tubules, including loss of the brush border, loss of polarity, and redistribution of integrins and Na^+/K^+-ATPase to the apical surface. Calcium, reactive oxygen species, purine depletion, and phospholipases probably have a role in these changes in morphlogy and polarity as well as in the subsewuent cell death that occurs as a result of necrosis and luminal obstruction and contributing to the reduction in the glomerular filtration rate. The severely damaged kidney can completely restore its structure and function. Spreading and dedifferntiation of viable cells occur during recovery from ischemic acute renal failure, Which duplicates aspects of normal renal development. A variety of growth factors probably contribute to the restoration of a normal tubular epithelium.

membrane 쪽으로 이동하여 sodium과 sodium-coupled vectorial transport를 감소시킨다[29]. 세포접착분자인 Integrins 이 apical surface 로 재분포 되며 살아있거나 죽은 세포들은 세뇨관 내강으로 탈락되어 나와 응집하여 원주를 형성하게 된다[30]. 이렇게 만들어진 원주는 세뇨관 내강압을 증가시키며 GFR을 감소시킨다. 또 상피세포 장벽의 손상과 세포 사이의 치밀결합부의 소실로 사구체여과액은 역류되고 effective GFR은 더 감소하게 된다(Fig. 1).

2) 생화학적 변화

a) Calcium

허혈에 의해 세포내의 ATP가 소실되면 세포 내 cytosolic calcium 농도는 증가한다[31]. 세포내의 calcium 증가는 그 자체가 혈관 수축 효과가 있을 뿐 아니라 protease와 phospholipase를 활성화시키고 cytoskeleton을 파괴하고 mitochondria의 에너지 대사를 방해하여 상피세포에 대해 독성을 나타낸다. 실험동물에선 저산소증이 되면 곧 calcium이 증가 하지만 이러한 증가가 어느 정도의 세뇨관 세포 손상을 초래하는지에 대해서는 아직 이론이 많다[32]. 최근 허혈의 경우 calcium 의존 효소인 calpain이 활성화되어 세뇨관 세포의 cytoskeleton 구성 물질에 손상을 주어 세포의 극성을 변화시키고 결국 세뇨관의 기능 이상을 초래하는데 역할을 한다고 알려져 있다[33].

b) Reactive oxygen species(ROS)

산소의 부분 환원 산물들은 심한 조직 손상을 초래한다. 허혈후 재관류에 의해 산소가 공급되면 oxidant가 급속하게 만들어진다. 신장에서의 이러한 oxidant의 출처는 cyclooxygenase, mitochondrial electron transport, endoplasmic reticulum의 mixed-function oxidase, xanthine oxidase system 및 neutrophil 등이다. Antioxidant나 ROS scavengers를 투여할 경우 조직 손상을 예방할 수 있었다는 보고들도 있으나 허혈성 급성 신부전에서 ROS의 역할에 대해서는 아직 논란이 많다[34].

c) Purine의 감소

허혈이 되면 ATP가 파괴되며 이때 adenosine, inosine, hypoxanthine 등이 생산되고 이러한 물질들은 세포 밖으로 빠져 나와 신장 세동맥을 수축하며 동시에 ROS를 만들게 된다.

d) Phospholipases

Phospholipase A_2는 phospholipids를 free fatty acid와 lysophospholipid로 가수분해하는 효소로서 여러 장기에서 허혈성 세포 손상을 일으킨다. 활성화된 phospholipase A_2는 세포와 mitochondria 막의 투과성을 변화 시켜 세포의 생물 에너지 여력을 손상시킨다. 허혈과 재관류에 의해 세포막의 lipid가 peroxidation 되면 phospholipase A_2에 대한 세포막의 감수성을 증가시킨다. 또 phospholipase A_2의 산물인 arachidonic acid는 혈관 수축과 동시에 neutrophil의 화학주성(chemotaxis)을 초래하는 eicosanoid로 변환된다[35].

3. 호중구(Neutrophils)와 재관류 손상(reperfusion injury)

허혈이 일어난 조직에서 neutrophil이 일혈(extravasation)하기 위해서는 먼저 혈관의 내피세포에 neutrophil이 접착(adherence)되어야 한다[36, 37]. Neutrophil의 화학주성은 complement cascade의 활성화로 국소에서 생산된 C5a가 부분적인 역할을 한다[38]. Neutrophil은 접착과 화학주성 후에 ROS, protease, elastase, myeloperoxidase 외 기타 조직 손상을 초래하는 여러 가지 효소를 분비하게 된다. 이러한 물질들과 leukotriene B_4 및 platelet activating factor 등은 혈관의 투과성을 증가시키고 동시에 염증반응을 더 진행시키는 접착분자(adhesion molecule)의 expression을 upregulate 한다[39, 40]. 허혈을 일으킨 동물의 신장, 심근 및 장에서 neutrophil을 없애거나, 내피세포에 대한 neutrophil 접착을 차단하는 경우 혹은 보체계를 억제시키면 모두 조직 손상을 적게 일으킨다[38, 41, 42].

내피세포에 있는 Intercellular adhesion molecule 1(ICAM-1)은 neutrophil의 CD11a/CD18과 CD11b/CD18과 작용하여 neutrophil 의 내피세포에 대한 접착을 촉진시킨다[36]. 실험동물에서 ICAM-1에 대한 monoclonal Ab를 투여한 결과 허혈성 급성 신부전을 예방하는데 효과가 있었으며 이러한 효과는 허혈을 초래한 후 2시간이 지나서 투여하여도 관찰되었다[43].

4. 회복과정에 관여하는 인자

1) 성장 인자

허혈이 일단 생기면 영구히 세포가 소실되는 심장이나 뇌와는 달리 신장은 허혈이나 독소에 의해 심하게 손상을 받아도 기능이나 구조를 완전하게 회복한

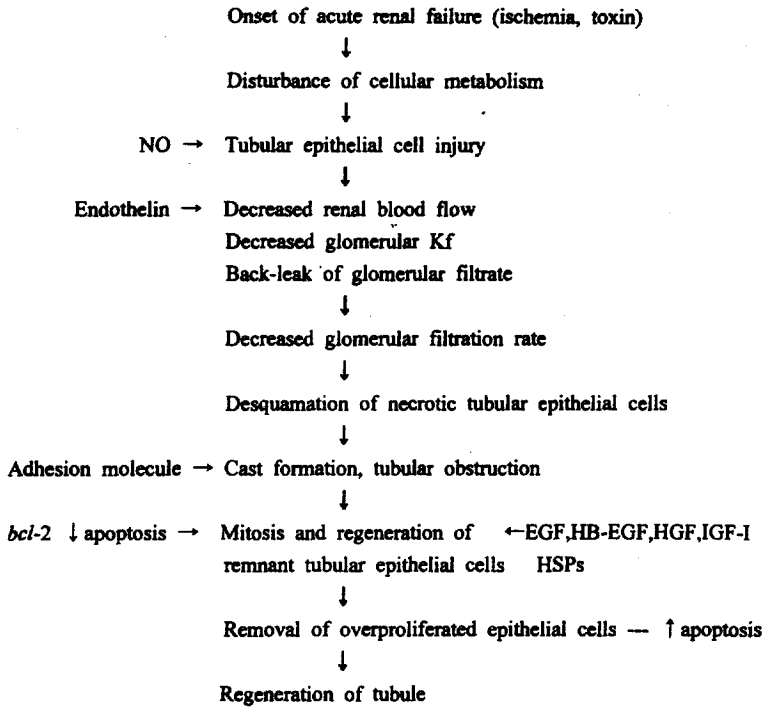


Fig. 5. A hypothesis of acute renal failure from onset to repair.

다. 사람에서 허혈성 급성 신부전의 조직학적 소견 가운데는 핵분열(mitosis)이나 재생하는 상피세포가 증가하는 것을 흔히 볼 수 있는데 이러한 소견은 회복과정에서 잘 나타난다. 이렇게 허혈을 받은 후 회복하는 단계에서는 신장의 발생학적 과정을 답습하는 것을 관찰할 수 있는데 즉 신 발생 초기 단계에만 표현되는 성장 인자 단백질이 신부전이 회복될 때 그 상피세포에서 표현되는 것이다[44].

a. Epidermal Growth Factor(EGF) : 세포의 증식, 분화에 관여하는 중요한 생리 활성 peptide로서 최근 급성 신부전의 회복과정에서 EGF가 관여한다는 보고들이 많다. 세포배양실험에서 EGF는 근위 세뇨관 세포의 분열을 자극하는 가장 강력한 인자의 하나로 작용하여 EGF가 in vivo에서도 세뇨관 장해후 그 증식과 재생을 촉진하는 인자로 생각된다. 실제로 허혈성 급성 신부전 쥐에서 EGF를 투여하면 세뇨관 상피세포의 재생이 촉진되어 신기능회복에 걸리는 시간이 단축되었다[45].

b. HB-EGF(Heparin-binding EGF-like Growth Factor) : 최근 발견된 EGF가계의 하나로 EGF나 TGF-α와 같이 EGF 수용체와 결합한다. 쥐에서 신부전 유발 초기부터 세뇨관에서 mRNA level이 증가되어 급성 신부전과의 관련 가능성이 시사된다[46].

c. Hepatocyte Growth Factor(HGF) : 간세포의 강력한 증식인자일뿐 아니라 신재생에도 관여한다고 알려진다. HGF를 정맥주사로 주입하면 세뇨관 상피세포가 증식한다고 한다[47].

d. Insulin-like Growth Factor-I(IGF-I) : 신혈류량 증가, 사구체여과량을 증가시킨다. 허혈성 급성 신부전 쥐에서 IGF-I을 투여하면 세뇨관의 재생을 촉진시키고 이화항진 속도를 감소시킨다. 최근 사람의 허혈성 급성 신부전에서 IGF-I의 효과를 보는 임상시험도 보고되었다[48].

2) Apoptosis

급성 신부전에서 세뇨관 상피세포가 죽는 데는 두 가지의 서로 다른 기구가 있는데 한가지는 괴사(necrosis)이고 다른 한가지는 apoptosis이다. 쥐에서 급성 세뇨관 괴사후 초기 복원과정에서 남아 있던 세뇨관 상피세포가 증식하는데 이 증식 과정에서는 apoptosis 억제 유전자인 *bcl*-2가 발현하게 된다. 그 이후

에는 세뇨관 상피세포에서 apoptosis가 관찰된다. 즉 apoptosis가 과잉 증식한 세뇨관 상피세포의 제거를 원활히 하게 하는 역할을 하는 것으로 생각된다. 사람에서도 급성 신부전에서 여러 종류의 apoptosis 관련 분자가 세뇨관에서 발현되는 것을 보는데 이런 점을 보면 사람에 있어서도 급성 신부전의 진행 및 복원과정에 apoptosis가 중요한 역할을 하는 것으로 생각하고 있다[49].

3) Heat-shock proteins(HSPs)

이것은 세포가 어떤 치명적인 stress를 받을 경우 단시간에 합성 유도되어 세포를 방어하는 단백질이다. 이 HSPs의 발현은 급성 신부전에 있어서도 생체방어 기구로 의미가 있다. HSPs는 손상을 받은 세뇨관 상피세포의 보호와 재생에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는데, 실험적으로는 Gentamicin유발 급성 신부전 쥐에서 HSP73이 유도되어 세포 내에 존재하는 것이 보고되었다[50] 또 급성 신부전에서 세뇨관 상피세포는 각종 손상에 대해 처음 때보다 두 번째 이후의 같은 손상에 대해 저항성을 보이는 소위 후천성 저항(acquired resistance)를 보이는데[51] HSPs는 바로 이 후천성 저항과 관계가 있다고도 한다[52].

요 약

허혈성 급성 신부전의 발생에서부터 회복에 이르는 과정을 요약하면 다음과 같이 추정할 수 있을 것이다 (Fig. 5). 신부전의 초기에는 nitric oxide와 endothelin 등의 혈관작용 물질들이 관여한다. 또 세뇨관 폐쇄와 원주형성에는 접착분자가 관여한다. 그 후 손상을 받은 세뇨관에서는 EGF, HB-EGF, HGF, IGF-I 등의 성장인자군이 서로 작용하여 남아 있는 세뇨관 상피세포가 증식하게 된다. 마지막으로 apoptosis에 의해 과잉 증식한 상피세포가 정리되고 새로운 세뇨관이 재 구축되는 것으로 생각된다.

허혈성 급성 신부전의 발생기전에 관한 연구 뿐 아니라 세뇨관의 복원과정과 또 그것을 적극적으로 촉진하는 방법에 관한 연구도 중요할 것이다. 앞으로 급성 신부전의 병태생리에 관한 기초적 그리고 임상적인 연구가 발전함에 따라 이에 대한 유효한 치료법도 확립될 것이다.

참 고 문 헌

1) Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV : Acute renal failure. N Engl J Med 334:1448-1460, 1996
2) Hollenberg N, Epstein M, Rosen R, Basch RI, Oken DE, Merrill JP : *Acute oliguric renal failure in man : evidence for preferential renal cortical ischemia. Medicine(Baltimore) 47:455-74, 1968*
3) Myers BD, Miller DC, Mehigan JT, et al : *Nature of the renal injury following total renal ischemia in man. J Clin Invest 73:329-41, 1984*
4) Reubi FC, Gurtler R, Gossweiler N : *A dye dilution method of measuring renal blood flow in man, with special reference to the anuric subject. Proc Soc Exp Dial Med 111:760-4, 1962*
5) Oken DE : *Hemodynamic basis for human acute renal failure(vasomotor nephropathy). Am J Med 76:702-10, 1984*
6) Myers BD, Moran SM : *Hemodynamically mediated acute renal failure. N Engl J Med 314:97-105, 1986*
7) Chou SY, Porush JG, Faubert PF : *Renal medullary circulation : hormonal control. Kidney Int 37:1-13, 1990*
8) Leonhardt KO, Landes RR : *Oxygen tension of the urine and renal structures : preliminary report of clinical findings. N Engl J Med 269: 115-21, 1963*
9) Epstein FH, Balaban RS, Ross BD : *Redox state of cytochrome aa3 in isolated perfused rat kidney. Am J Physiol 243:F356-F363, 1982*
10) Brezis M, Heyman SN, Dinour D, Epstein FH, Rosen S : *Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation : studies in isolated and intact rat kidneys. J Clin Invest 88:390-5, 1991*
11) Brezis M, Agmon Y, Epstin FH : *Determinants of intrarenal oxygenation. 1. Effects of diuretics. Am J Physiol 267:F1059-F1062, 1994*
12) Brezis M, Heyman SN, Epstein FH : *Determinants of intrarenal oxygenation 2. Hemodynamic effects. Am J Physiol 267:F1063-F1068, 1994*
13) Hellberg POA, Kallskog O, Wolgast M : *Red cell trapping and postischemic renal blood flow. Difference between the cortex, outer and inner medulla. Kidney Int 40:625-631,1991*
14) Mason J, Torhorst J, Welsch J : *Role of the medullary perfusion defect in the pathogenesis of ischemic renal failure. Kidney Int 26: 283-293, 1984*
15) Mason J, Joeris B, Welsch J, Kriz W : *Vascular*

congestion in ischemic renal failure: the role of cell swelling. Miner Electrolyte Metab 15:114-124, 1989

16) Vetterlein F, Petho A, Schmidt G : *Distribution of capillary blood flow in rat kidney during postischemic renal failure. Am J Physiol 251:H510-H519, 1986*

17) Lear S, Silva P, Kelly VE, Epstein FH : *Prostaglandin E2 inhibits oxygen consumption in rabbit medullary thick ascending limb. Am J Physiol 258:F1372-F1378, 1990*

18) Morrissey JJ, McCracken R, Kaneto H, Vehaskari M, Montani D, Klahr S : *Location of an inducible nitric oxide synthase mRNA in the normal kidney. Kidney Int 45:998-1005, 1994*

19) Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, Rosen S, Brezis M : *Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. J Clin Invest 94:1069-75, 1994*

20) MacCumber MW, Ross CA, Glaser BM, Snyder SH : Endothelin : *visualization of mRNAs by in situ hybridization provides evidence for local action. Proc Natl Acad Sci USA 86:7285-9, 1989*

21) Dinour D, Brezis M : *Effect of adenosine on intrarenal oxygenation. Am J Physiol 261:F787-791, 1991*

22) Agmon Y,Dinour D, Brezis M : *Disparate effects of adenosine A1 and A2 receptor agonists on intrarenal blood flow. Am J Physiol 265:F802-F806, 1993*

23) Briggs JP, Schnermann J : *The tubuloglomerular feedback mechanism : functional and biochemical aspects. Annu Rev Physiol 49:251-73, 1987*

24) Spencer AJ, LeFurgey A, Ingram P, Mandel LJ : *Elemental microanalysis of organelles in proximal tubules. II. Effect of oxygen deprivation. J Am Soc Nephrol 1:1321-33, 1991*

25) Molitoris BA : *Ischemia-induced loss of epithelial polarity : potential role of the actin cytoskeleton. Am J Physiol 260:F769-F778, 1991*

26) Kellerman PS, Clark RA, Hoilien CA, Linas SL, Molitoris BA : *Role of microfilaments in maintenance of proximal tubule structural and functional integrity. Am J Physiol 259:F279-F285, 1990*

27) Abbate M, Bonventre JV, Brown D : *The microtubule network of renal epithelial cells is disrupted by ischemia and reperfusion. Am J Physiol 267:F971-978, 1994*

28) Fish EM, Molitoris BA : *Alterations in epithelial polarity and the pathogenesis of disease states. N Engl J Med 330:1580-1588, 1994*

29) Molitoris BA, Dahl R, Geerdes A : *Cytoskeleton disruption and apical redistribution of proximal tubule Na^+-K^+-ATPase during ischemia. Am J Physiol 263:F488-F495, 1992*

30) Racusen LC, Fivush BA, Li Y-L, Slatnick I, Solez K : *Dissociation of tubular cell detachment and tubular cell death in clinical and experimental "acute tubular necrosis". Lab Invest 64: 546-56, 1991*

31) Snowdowne KW, Borle AB : *Effects of low extracellular sodium on cytosolic ionized calcium : Na^+-Ca^{2+} exchange as a major calcium influx pathway in kidney cells. J Biol Chem 260: 14998-5007, 1985*

32) Kribben A, Wieder ED, Wetzels JFM, et al : *Evidence for role of cytosolic ionized calcium in hypoxia-induced proximal tubule injury. J Clin Invest 93:1922-9, 1994*

33) Edelstein CL, Ling H, Schrier RW : *The nature of renal cell injury. Kidney Int 51:1341-51, 1997*

34) Johnson KJ, Weinberg JM : *Postischemic renal injury due to oxygen radicals. Curr Opin Nephrol Hypertens 2:625-35, 1993*

35) Sevanian A, Kim E : *Phospholipase A2 dependent release of fatty acids from peroxidized membranes. J Free Radicals Biol Med 1:263-71, 1985*

36) Springer TA : *Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration : the multistep paradigm. Cell 76:301-14, 1994*

37) Marks RM, Todd RF III, Ward PA : *Rapid induction of neutrophil-endothelial adhesion by endothelial complement fixation. Nature 339:314-7, 1989*

38) Weisman HF, Bartow T, Leppo MK, et al. : *Soluble human complement receptor type 1 : in vivo inhibitor of complement suppressing post-ischemic myocardial inflammation and necrosis. Science 249:146-51, 1990*

39) Klausner JM, Paterson IS, Goldman G, et al. : *Postischemic renal injury is mediated by neutrophils and leukotrienes. Am J Physiol 256:F794-F802, 1989*

40) Grino JM : *BN52021 : a platelet activating factor antagonist for preventing post-transplant renal failure : a double-blind, randomized study. Ann Intern Med 121:345-7, 1994*

41) Kelly KJ, Williams WW, Colvin EB, et al. : *Intercellular adhesion molecule-1 deficient mice are protected against ischemic renal injury. J Clin Invest 97:1056-63, 1996*

42) Granger DN, Korthuis RJ : *Physiologic mechani-*

sms of postischemic tissue injury. Annu Rev Physiol 57:311-32, 1995

43) Kelly KJ, Willams WW Jr, Colvin RB, Boneventre JV : *Antibody to intercellular adhesion molecule 1 protects the kidney against ischemic injury. Proc Natl Acad Sci USA 91:812-6, 1994*

44) Witzgall R, Brown D, Schwarz C, Bonventre JV : *Localization of proliferating cell nuclear antigen, vimentin, c-Fos, and clusterin in the postischemic kidney : evidence for a heterogeneous genetic response among nephron segments, and a large pool of mitotically active and dedifferentiated cells. J Clin Invest 93:2175-88, 1994*

45) Humes HD, Cieslinski DA, Coimbra TM, Messana JM, et al. : *Epidermal growth factor enhances renal tubule cell regeneration and repair and accelerates the recovery of renal function in postischemic acute failure. J Clin Invest 84: 1757-1761, 1989*

46) Homma T, Sakai M, Cheng HF, Yasuda T, et al. : *Induction of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor mRNA in rat kidney after acute injury. J Clin Invest 96:1018-1925, 1995*

47) Igawa T, Matsumoto K, Kanda S, Saito Y, et al. : *Hepatocyte growth factor may function as a renotropic factor for regeneration in rats with acute renal injury. Am J Physiol 265:F61-F69, 1993*

48) Franklin S, Moultion M, Hammerman MR, Miller SB : *Sustained improvement of renal function and amelioration of symptoms in patients with chronic renal failure treated with insulin-like growth factor-1. J Am Soc Nephrol 6:387, 1995(Abstract)*

49) Yoshimura A, Taira T, Ideura T : *Expression of apoptosis-related molecules in acute renal injury. Exp Nephrol 4:15-18, 1996*

50) Komatsuda A, Wakui H, Satoh K, Yasuda T, et al. : *Altered localization of 73-kilodalton heat-shock protein in rat kidneys with gentamicin-induced acute tubular injury. Lab Invest 68: 687-695, 1993*

51) Honda N, Hishida A : *Pathophysiology of experimental nonoliguric acute renal failure. Kidney Int 43:513-521, 1993*

52) Brown MA, Upender RP, Hightower LE, Renfro JL : *Thermoprotection of a functional epithelium : Heat stress effects on transepithelial transport by flounder renal tubule in primary monolayer culture. Proc Natl Acad Sci USA 89:3246-3250, 1992*