

정상혈압 및 고혈압 흰쥐에서 Prostaglandin계가 Renin-Angiotensin System에 미치는 영향*

조선대학교 의과대학 생리학교실

윤평진 · 정 만 · 김종승 · 전제열 · 염철호

= Abstract =

Role of Prostaglandins on the Renin-Angiotensin System in Normotensive and Hypertensive Rats

Pyung-Jin Yoon, Ph.D., Mann Jung, M.D., Jong-Seung Kim, M.D.,
Jae-Yeoul Jun, M.D., Cheol-Ho Yeum, Ph.D.

Department of Physiology, Chosun University Medical School, Kwangju, Korea

Background : Prostaglandin system is known to participate in manifestation of the renin-angiotensin system. However, role of prostaglandins on the renin-angiotensin system in development of hypertension is not well established. This study was to examine whether the role of prostaglandins be altered in experimental hypertension.

Methods : Two-kidney, one-clip(2K1C) renal hypertension was made by clipping the left renal artery with a silver clip(internal gap of 0.2mm) and deoxycorticosterone acetate (DOCA)-salt hypertension by subcutaneous implantation of DOCA(200mg/kg) strip plus saline(1 %) drinking. They were used 3 weeks later. Age-matched normal rats served as a control. Femoral artery was cannulated and arterial blood pressure and heart rate were monitored continuously.

Results :

1) In normotensive rats, saralasin infusion(20 μ g/kg/min, IV) caused a decrease in mean arterial pressure without significant alterations in heart rate. Indomethacin-pretreatment(10mg/kg, IP) abolished the depressor response to saralasin.

2) The depressor response to saralasin was more marked in renal hypertensive rats than in normotensive rats. The magnitude of maximum decrease in blood pressure, however, was comparable between the hypertensive and normotensive rats. Indomethacin-pretreatment did not affect the depressor response to saralasin in renal hypertensive rats.

3) In DOCA-salt hypertensive rats, saralasin infusion rather caused an increase in mean arterial pressure without significant alterations in heart rate. The pressor response to saralasin was not affected by indomethacin-pretreatment.

Conclusion : These results indicate that prostaglandin system may modify renin-angiotensin system in normotensive rats. It is suggested that mechanisms other than prostaglandin system participate in the full-blown manifestation of renin-angiotensin system in 2K1C renal hy-

*이 논문은 1994년도 조선대학교 학술연구비의 지원을 받아 연구되었음.

pertensive rats.

KEY WORDS : Prostaglandin · Renin-angiotensin system · Renal hypertension.

서론

Prostaglandin(PG)은 화합물의 종류가 많을 뿐만 아니라 체내에서의 작용양상이나 합성부위도 다양한 것으로 알려져 있다. PG는 신장에서는 주로 수질에서 합성된다는 것이 밝혀진 이래^{1,2)} Vander 등³⁾은 PG가 신장에서의 renin분비에 관여할 가능성을 처음으로 시사하였으며 그 후 실험동물의 내원성 PG를 억제시킨 후 신장에 PG를 주입하면 renin분비가 증가됨이 여러 연구자에 의해 확인되었다⁴⁻⁸⁾. 또한 PG는 방사구체세포(juxtaglomerular cell)를 직접 자극시켜 renin을 유리시킨다고 하며⁹⁻¹¹⁾ 임상적으로도 신성고혈압 환자의 정맥혈에서 PG와 유사한 물질이 검출된다는 보고가 있다¹²⁾.

한편 indomethacin(IDM)은 PG의 전구물질인 arachidonic acid 대사에 관여하는 cyclo-oxygenase를 억제시킨다는 것은 잘 알려진 사실이며 실험동물에 IDM을 투여시 방사구체세포의 압수용체(baroreceptor)를 경유하여 renin분비가 억제된다고 한다¹³⁾. 또한 Schor 등¹⁴⁾은 cyclo-oxygenase 억제후 나타나는 신혈관 수축반응이 angiotensin(ANG)-II 길항제인 saralasin에 의해 역전됨을 확인하고 이는 교감신경계가 아닌 renin-angiotensin system(RAS) 기능의 향진에 기인함을 시사하였으며 ANG II 주입시 교감신경긴장 증가에 의한 혈압상승이 PG를 매개로 한다는 보고도 있다¹⁵⁾.

나아가서 Pugsley 등¹⁶⁾은 오히려 신성고혈압동물에서 PG 합성이 억제됨을 보고한 바 있으나 RAS 기능향진에 의한 혈압상승이 신장의 PG생성과 관련이 있음이 시사된 바¹⁷⁾고혈압 상태에서 PG의 역할에 대해 의견이 일치되지 않고 있다. 더불어 deoxycorticosterone acetate(DOCA)-salt 고혈압인 경우에는 renin이나 ANG-II의 혈중농도가 상대적으로 감소되거나¹⁸⁾ ANG-II 수용체가 up-regulation 된다고 한다¹⁹⁾. 따라서 RAS가 작용하는데 있어 PG를 경유한다고 하더라도 RAS의 기능이 향진된 경우 또는 DOCA 처리로서 그 기능이 저하된 경우에는 PG에 의해 영향받는 것도 달라질 가능성을 배제할 수 없을 듯하다.

본 연구는 혈압의 조절에 중요한 몫을 담당하는

RAS의 작용기전에 있어 정상혈압동물과 RAS의 기능이 향진된 2-kidney, 1 clip(2K1C) 신성고혈압동물 및 대조적으로 RAS의 기능이 저하되어 있는 DOCA-salt 고혈압동물에서 PG와의 관계가 어떠한 양상을 띠는지 밝히고자 실험동물의 정맥을 통해 ANG-II 길항제인 saralasin을 주입하면서 혈압과 심박수를 지속적으로 기록하고 경우에 따라 PG 억제제인 IDM으로 전처리하였다.

대상 및 방법

1. 실험동물

1) 2K1C 신성고혈압

본 실험실에서 번식 사육한 Sprague-Dawley 수컷 흰쥐를 사용하였다. 체중 150~200g의 흰쥐를 pentobarbital(50mg/kg, IP) 마취하에 좌측 신동맥에 직경 0.2mm되는 silver clip을 장치하고 신속히 봉합하였다. 마취가 깨 후 사료와 물을 충분히 공급하면서 1주 간격으로 꼬리혈압을 측정하여 고혈압 유발과정을 확인하였으며 3주 후에 사용하였다.

2) DOCA-salt 고혈압

체중 130~180g의 흰쥐를 마취한 후 개복하여 일측 신장을 절제하고 신속히 봉합하였다. 사료와 물을 충분히 공급하면서 1주째에 DOCA(Sigma, 200mg/kg) silastic strip을 측복부 피하에 삽입(implantation)하였으며 그 후 3주 동안 1% 식염수를 섭취시켜 사용하였다.

3) 정상혈압쥐

실험에 사용될 고혈압쥐와 비슷한 체중의 흰쥐 수컷만을 사용하였으며 실험전 고혈압쥐와 동일한 조건에서 사육하였다.

2. 혈압 및 심박수 측정

실험당일 pentobarbital로 마취시킨 후 호흡이 용이하도록 기도 cannula를 장치하고 heparin(400 IU/ml) 식염수로 채워진 polyethylene tube(23 G)를 우측 대퇴동맥에 삽입하여 pressure transducer(Gould, P23Db)를 통해 physiograph(Beckman, R511A)상에

기록하였다.

3. 약물투여

수술이 끝나고 혈압이 안정된 후 ANG-II 길항제인 saralasin(Sigma, 20 μ g/kg/min)을 우측 대퇴정맥을 통해 30분 동안 주입하였으며 주입속도는 200 μ l/kg/min로 하였다. 한편 PG 억제제인 IDM(Sigma, 10mg/kg)은 saralasin 주입 2시간 전 복강내에 전처리하였다.

4. 통 계

모든 실험성적은 mean \pm SE로 나타냈으며 각 측정치의 평균의 차는 Student's t-test를 이용하여 검정하였고 유의수준은 $P < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 정상혈압쥐에서 혈압 및 심박수 변화

Saralasin 주입시 평균혈압은 서서히 하강하기 시작하여 약 10분째에는 유의하게 하강하였으며 유의한 감

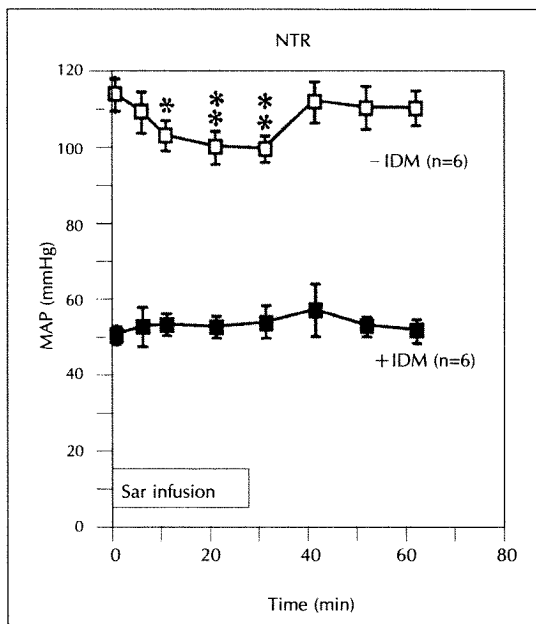


Fig. 1. Mean arterial pressure in normotensive rats(NTR) during intravenous infusion of saralasin. Saralasin was infused from 0 to 30min(20 μ g/kg/min). +IDM & -IDM represent indomethacin-treated(10mg/kg, IP) & untreated groups, respectively. Each point represents mean \pm SE.

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, significant difference from basal value in each group. n=number of animals.

압효과는 saralasin이 주입되는 동안 지속되었고 주입을 중단한 후 시간이 경과함에 따라 점차 정상으로 회복되었다. 그러나 IDM 처리하에서는 saralasin의 주입이 혈압에 전혀 영향을 미치지 못하였다(Fig. 1). 한편 IDM 처리유무에 관계없이 saralasin이 주입되는 동안 심박수는 유의한 변화가 없었다(Fig. 2).

2. 신성고혈압쥐에서 혈압 및 심박수 변화

Saralasin 주입에 의해 혈압은 정상혈압쥐보다 신속히 약 5분째 부터 유의하게 하강하였으며 유의한 감압효과는 saralasin이 주입되는 동안 지속되다가 주입을 중단한 후 점차 정상으로 회복되었다. 한편 IDM 처리하에서도 IDM 비처리군과 마찬가지로 saralasin을 주입하는 동안 혈압이 유의하게 하강함으로써 정상혈압쥐와는 다른 양상을 보였다(Fig. 3). 심박수는 IDM 비처리군에서 saralasin 주입이 끝난 후에 그리고 IDM 처리군에서는 saralasin 주입하는 동안 각각 유의하게 감소되었다(Fig. 4).

3. DOCA-salt 고혈압쥐에서 혈압 및 심박수 변화

정상혈압쥐나 신성고혈압쥐와는 달리 saralasin 주입에 의해 혈압은 약 5분째부터 유의하게 상승하였고 유의한 상승효과는 saralasin이 주입되는 동안 유지되었을 뿐만 아니라 주입이 중지된 후에도 일시적으로 지속되다

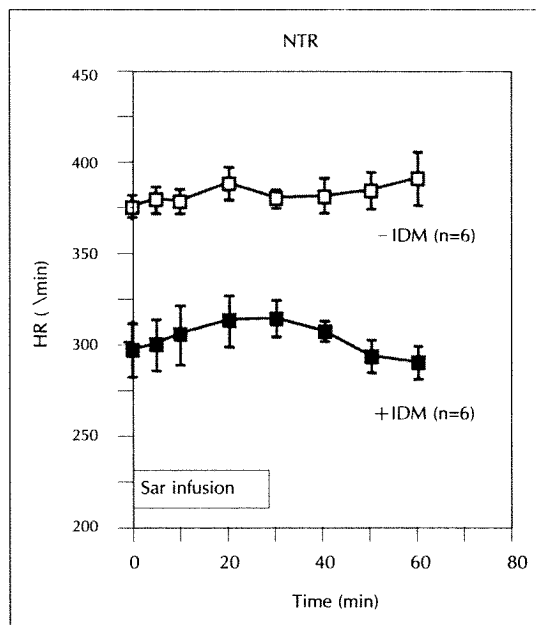


Fig. 2. Heart rate in normotensive rats (NTR) during intravenous infusion of saralasin. Legends as in Fig. 1.

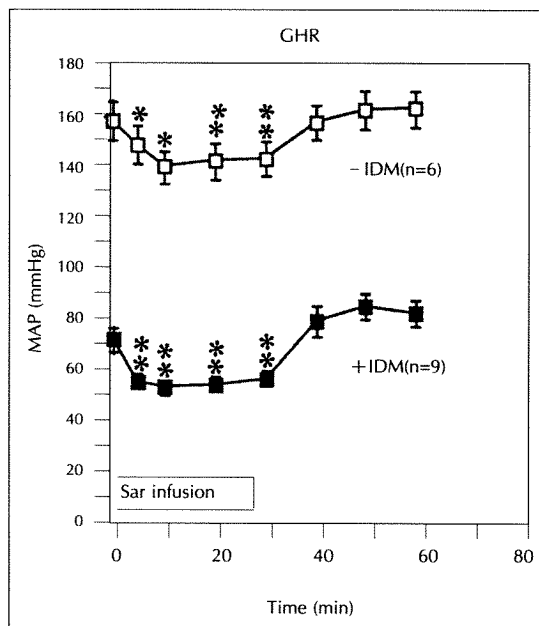


Fig. 3. Mean arterial pressure in 2K1C Goldblatt hypertensive rats (GHR) during intravenous infusion of saralasin. Saralasin was infused from 0 to 30min (20 μ g/kg/min). +IDM & -IDM represent indomethacin-treated (10mg/kg, IP) & untreated groups, respectively. Each point represents mean \pm SE. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, significant difference from basal value in each group. n=number of animals.

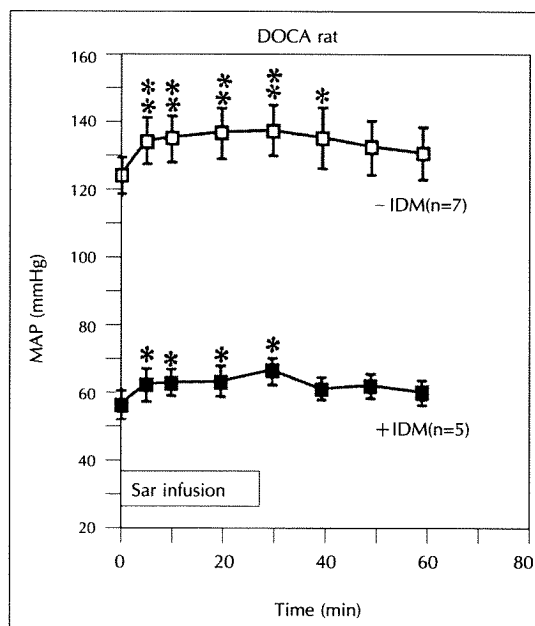


Fig. 5. Mean arterial pressure in DOCA-salt hypertensive rats during intravenous infusion of saralasin. Saralasin was infused from 0 to 30min (20 μ g/kg/min). +IDM & -IDM represent indomethacin-treated (10 mg/kg, IP) & untreated groups, respectively. Each point represents mean \pm SE. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, significant difference from basal value in each group. n=number of animals.

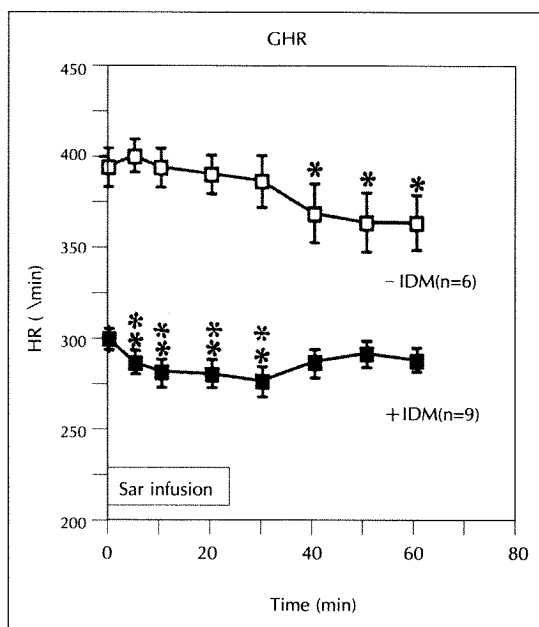


Fig. 4. Heart rate in 2K1C Goldblatt hypertensive rats (GHR) during intravenous infusion of saralasin. Legends as in Fig. 3.

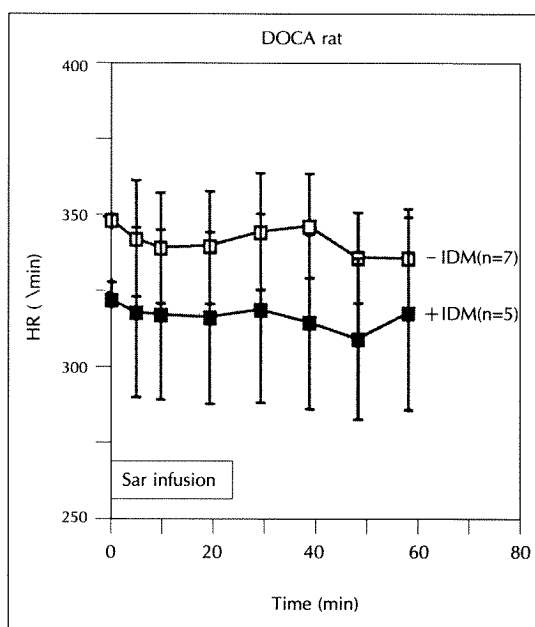


Fig. 6. Heart rate in DOCA-salt hypertensive rats during intravenous infusion of saralasin. Legends as in Fig. 5.

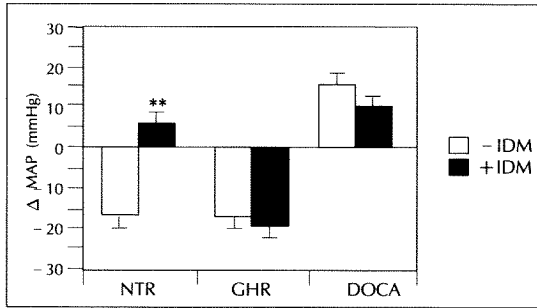


Fig. 7. Maximal changes in mean arterial pressure in normotensive(NTR), 2K1C Goldblatt hypertensive (GHR) and DOCA-salt hypertensive(DOCA) rats following intravenous infusion of saralasin. +IDM & -IDM represent indomethacin-treated(10mg/kg, IP) & untreated groups, respectively. **P<0.01, significant difference from untreated group.

가 시간이 경과함에 따라 점차 정상으로 회복되었다. 또한 IDM 처리하에서도 IDM 비처리군과 유사하게 saralasin이 주입되는 동안 혈압이 유의하게 상승되었다(Fig. 5). 한편 심박수는 IDM 처리유무에 관계없이 saralasin 주입시 유의한 변화를 보이지 않았다(Fig. 6).

4. Saralasin 주입에 의한 최대혈압 변동치 비교

정상혈압쥐에서 saralasin을 주입하는 동안 평균혈압이 16.2 ± 1.74 mmHg(mean \pm SE) 하강되었으나 IDM 처리하에서는 오히려 6.3 ± 2.7 mmHg 상승되었다. 신성고혈압쥐에서는 saralasin에 의해 혈압이 17.3 ± 0.95 mmHg 하강되었으며 IDM 처리군에서도 IDM 비처리군과 유사하게 19.4 ± 3.19 mmHg 하강되었다. 한편 DOCA 고혈압쥐의 경우 IDM 비처리군에서 혈압은 saralasin 주입에 의해 16.0 ± 2.2 mmHg 상승되었으며 IDM 처리하에서도 10.6 ± 2.8 mmHg 상승되었다(Fig. 7).

고 안

RAS가 작용하는데 있어 PG를 매개로 하는지의 여부를 알아보기 위해서는 먼저 RAS의 본체가 확인되어야 할 것이다. 본 실험에서 정상혈압쥐에 saralasin이 정맥으로 주입되는 동안 심박수의 유의한 변동없이 혈압은 약 10분째부터 유의하게 하강함으로써 RAS에 대한 saralasin의 길항적 효과를 확인할 수 있었으며 이는 혈

역학적인 측면에서 생체내 항상성 기전에 참여하고 있는 RAS가 정상혈압을 유지하는데 있어 꼭 필요하다는 것을 의미한다. RAS는 혈압조절 이외에 혈액양이나 체액 조절에 관여하여 aldosterone 합성이나 분비를 자극시키며 소동맥 수축이나 교감신경 활동 등에도 영향을 미치는 것으로 알려져있다²⁰⁾.

정상혈압쥐를 PG 억제제인 IDM으로 전처리 했을 때 평균혈압은 약 50 mmHg 하강하였다. IDM 투여시 혈압에 영향을 미치지 않는다는 보고가 있으나²¹⁾ Jackson 등²²⁾은 혈압에 미치는 IDM의 영향이 실험동물의 종이나 약물투여 방법에 따라 다르다고 하였으며 그 이유로서 IDM이 renin분비를 억제시킬 뿐만 아니라 혈관 확장성 및 Na⁺ 이뇨성 PG를 억제시키기도 하기 때문에 전자는 혈압하강효과 후자는 혈압상승효과를 나타낼수 있음을 시사하였다. 또한 고혈압동물의 경우에도 혈관에 다양하게 작용하는 내원성 PG의 영향 때문에 IDM에 의한 혈압변동은 경우에따라 상승 또는 하강을 초래함이 알려져 있다¹⁷⁾. 더불어 IDM은 그 용량의 많고 적음에 상관없이 cyclo-oxygenase의 활성을 유의하게 억제시키므로²³⁾ 반복투여가 아닌 경우에도 PG 합성의 억제효과는 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

정상혈압쥐에서 IDM으로 전처리하고 saralasin을 주입했을 때 약물이 주입되는 동안 혈압은 전혀 하강하지 않았으며 최대혈압변동치는 오히려 약간 상승된 경향을 보였다. 이는 PG 합성이 억제된 상태에서는 RAS의 기능이 정상적으로 유지되지 않는다는 사실을 시사할 뿐 아니라 RAS가 작용하는데 PG가 관여하고 있음을 의미한다. 나아가서 cyclo-oxygenase 억제제가 직접적으로 renin 분비를 억제시키기 때문에^{17,21)} IDM의 영향에 의해 saralasin의 효과가 잠재될 수 있다고 여겨질 수 있으나 IDM에 의한 renin활성의 감소는 약 40% 정도라고 한다²²⁾. 따라서 IDM 처리하에서 saralasin 주입에 의한 혈압변화를 cyclo-oxygenase 억제에 의한 효과로 국한할 수는 없을 것이다.

한편 신성고혈압쥐에서는 saralasin에 의해 정상혈압 쥐의 경우보다 더 신속히 약 5분째부터 혈압이 하강하였으나 최대혈압 변동치는 정상혈압쥐와 거의 비슷하였다. 본 연구에서 가장 관심이 집중되는 부분은 신성고혈압쥐에서 IDM 처리시 saralasin의 효과이다. 즉 정상혈압쥐의 경우와는 달리 IDM 처리하에서 saralasin 주입시 IDM 비처리군과 유사하게 혈압이 하강하였으며 최대혈

압 변동치도 비슷하였다. 이는 신성고혈압쥐에서는 saralasin 주입에 의한 혈압하강효과가 IDM의 존재 유무와 무관함을 의미하며 나아가서는 RAS가 작용하는데 있어 PG 이외에 다른 기전이 존재할 가능성을 시사하고 있다. 한편 Pugsley 등¹⁰⁾은 2K1C 흰쥐에서 신장대사의 변화 및 신동맥 수축과 관련된 액성인자에 기인하여 PG 합성이 약 40 % 정도 억제된다고 하였으며 또한 신관류압이 감소되어 있을 때에는 cyclo-oxygenase 억제와 관계없이 renin이 분비됨이 시사되어 있다²⁰⁾. 만약 신성고혈압쥐에서 IDM 처리 이전에 PG 합성이 이미 억제되어 있고 또한 renin이 cyclo-oxygenase 억제와는 독립적으로 분비된다고 가정한다면 saralasin 주입에 의한 혈압변동이 IDM 처리의 영향을 받지 않을 가능성을 생각할 수 있으나 본 실험에서 그러한 인과관계를 확인할 수는 없었다. 이와 관련되어 ANG-II 농도의 증가와 신장 허혈시에 오히려 신장 PG의 유리가 증가된다는 보고도 있는 바²⁰⁾ 신성고혈압쥐에서의 PG 합성의 변화에 대해서도 일치된 견해가 없는 듯하다. 더구나 신성고혈압 동물에서 신장 PG 합성의 변화에 대한 정량적 검토에 있어서도 PG 합성이 증가된다는 보고²⁶⁾가 있는 반면에 감소된다는 보고²⁷⁾도 있기 때문에 본 실험에서와 같이 IDM 비처리군과 처리군에 대한 혈압변화가 고혈압 동물에서 정상혈압 동물과 다르게 나타난 결과는 PG와 관련지을 수 있음이 타당할 것으로 생각된다.

신성고혈압쥐에서 심박수 변화는 정상혈압쥐와는 다른 양상을 보였다. 즉 IDM 비처리군에서 saralasin 주입이 끝난 후에 심박수가 유의하게 감소된 현상은 이론적으로 해석하기 힘든 결과이며 IDM 처리하에서 혈압강화와 더불어 심박수가 유의하게 감소된 것은 saralasin에 의한 혈압하강이 부분적으로 신경계 경로를 통한 가능성을 추정케 한다.

DOCA-salt 고혈압쥐의 경우에는 정상혈압쥐나 신성고혈압쥐와는 달리 saralasin 주입에 의해 혈압은 약 5분째부터 유의하게 상승하였으며 그 상승효과는 saralasin 주입이 끝난 후에도 일시적으로 유지됨으로써 ANG-II 길항제인 saralasin의 작용이 RAS와는 무관한 양상을 보였다. 한편 saralasin은 ANG-II의 양이 결핍된 경우 부분적으로 agonist로 작용하며²⁸⁾ 특히 체내에 Na⁺이 축적되었을 경우 혈압을 상승시키는 알려져 있다²⁰⁾. 더불어 실험동물에 DOCA 처리시에는 세포외액량의 증가에 기인하여 RAS의 활성이 감소된다고

하며¹⁸⁾ DOCA-salt 고혈압의 유발은 Na⁺의 섭취와 관련이 있는 바 Na⁺의 양에 따라 혈관평활근의 활성이 증가된다고 한다²⁹⁾. 따라서 DOCA 고혈압쥐에서 나타난 승압효과는 RAS의 기능저하에 따른 saralasin의 agonist 작용으로 추측되며 더구나 승압반응이 IDM 처리하에서도 유사하게 나타난 것은 이를 입증하는 것이라 생각할 수 있다.

이상의 결과를 종합하면 정상혈압쥐의 경우 saralasin의 혈압에 미치는 영향이 IDM에 민감한 반응을 보임으로써 RAS가 작용하는데 있어 PG가 관여하고 있음을 시사하며 신성고혈압쥐에서는 PG계를 통하는 기전뿐 아니라 다른 기전이 존재할 가능성을 배제할 수 없다. 또한 DOCA-salt 고혈압쥐에서는 혈압에 대한 saralasin의 효과가 RAS와는 독립적인 양상을 보였다. 따라서 고혈압의 발생과정이 RAS 기능 항진에 기인된 경우 RAS의 작용에 있어 PG 이외의 다른 기전도 존재할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

혈압조절에 관여하는 renin-angiotensin system (RAS)의 작용기전에 있어 RAS의 기능이 항진되어 있는 2-kidney, 1 clip 신성고혈압동물 및 대조적으로 RAS의 기능이 저하된 deoxycorticosterone(DOCA)-salt 고혈압동물에서 prostaglandin(PG)과의 관계가 정상혈압동물과 차이가 있는지를 밝히고자 하였다.

방 법 :

정상혈압쥐와 일측 신동맥에 clip을 장치한 신성고혈압쥐 및 피하에 DOCA를 삽입하고 소금물(1%)을 섭취시킨 DOCA-salt 고혈압쥐의 혈압과 심박수를 지속적으로 기록하면서 정맥을 통해 saralasin을 주입하고 indomethacin(IDM) 처리의 영향을 조사하였다.

결 과 :

1) 정상혈압쥐에서 saralasin이 주입되는 동안 심박수의 변동없이 혈압은 유의하게 하강되었으며 saralasin에 의한 감압효과는 IDM 처리시 소실되었다.

2) 신성고혈압쥐에서 saralasin이 주입되는 동안 혈압은 정상혈압쥐보다 더 신속히 하강하였으나 saralasin에 의한 최대 감압정도는 정상혈압쥐와 비슷하였다. 신성고혈압쥐에서 saralasin 주입에 의한 감압효과는 IDM

처리시에도 IDM 비처리군과 거의 동일한 양상으로 하강하였으며 이때 심박수의 유의한 감소가 수반되었다.

3) DOCA 고혈압쥐에서는 saralasin이 주입되는 동안 심박수의 유의한 변동없이 혈압은 유의하게 상승되었으며 saralasin에 의한 승압효과는 IDM 처리하에서도 유지되었다.

결 론 :

이상의 결과로 보아 RAS는 정상혈압쥐에서는 PG를 매개로 하여 혈압조절에 관여하는 듯 하나 2-kidney, 1-clip 신성고혈압쥐에서는 PG계를 통하는 기전뿐 아니라 다른 기전도 존재함이 시사되었다.

References

- 1) Lee JB, Crowshaw K, Takman BH : *The identification of prostaglandins E_2 , $F_{2\alpha}$ and A_2 from rabbit kidney medulla.* *Biochem J* 105 : 1251-1260, 1967
- 2) Daniels EG, Hinman JW, Leach BE : *Identification of prostaglandin E_2 as the principal vasodepressor lipid of rabbit renal medulla.* *Nature* 215 : 1298-1299, 1967
- 3) Vander AJ : *Direct effects of prostaglandin on renal function and renin release in anesthetized dog.* *Am J Physiol* 214 : 218-221, 1968
- 4) Yun J, Kelly G, Bartter FC : *Role of prostaglandins in the control of renin secretion in the dog.* *Circ Res* 40 : 459-464, 1977
- 5) Yun J, Kelly G, Bartter FC : *Role of prostaglandins in the control of renin secretion in the dog (II).* *Life Sci* 23 : 945-952, 1978
- 6) Gerber JG, Branch RA, Nies AS : *Prostaglandins and renin release II. Assessment of renin secretion following infusion of PGI_2 , E_2 and D_2 into the renal artery of anesthetized dogs.* *Prostaglandins* 15 : 81-88, 1978
- 7) Gerber JG, Keller RT, Nies AS : *Prostaglandins and renin release. The effect of PGI_2 , PGE_2 and 13, 14-dihydro PGE_2 on the baroreceptor mechanism of renin release in the dog.* *Circ Res* 44 : 796-799, 1979
- 8) Imanishi M, Abe Y, Okahara T : *Effects of prostaglandin I_2 and E_2 on renal hemodynamics and function and renin release.* *Jpn Circ J* 44 : 875-882, 1980
- 9) Gerber JG, Olson RD, Nies AS : *Interrelationship between prostaglandins and renin release.* *Kidney Int* 19 : 816-821, 1981
- 10) Horton R : *Prostaglandins and the renin-angiotension system.* *Mineral Electrolyte Metab* 6 : 60-67, 1981
- 11) Henrich WL : *Role of the prostaglandins in renin secretion.* *Kidney Int* 19 : 822-830, 1981
- 12) Edwards WG, Strong CG, Hunt JC : *A vaso-depressor lipid resembling prostaglandin E_2 (PGE_2) in the renal venous blood of hypertensive patients.* *J Lab Clin Med* 74 : 389, 1969
- 13) Data JL, Gerber JG, Crump WJ : *The prostaglandin system. A role in canine baroreceptor control of renin release.* *Circ Res* 42 : 454-458, 1978
- 14) Schor N, Ichikawa I, Brenner BM : *Mechanisms of action of various hormones and vasoactive substances on glomerular ultrafiltration in the rat.* *Kidney Int* 20 : 442-451, 1981
- 15) Luft FC, Wilcox CS, Unger T, Kuhn R : *Angiotensin-induced hypertension in the rat.* *Hypertension* 14 : 396-403, 1989
- 16) Pugsley DJ, Bilin LJ, Peto R : *Renal prostaglandin synthesis in the Goldblatt hypertensive rat.* *Circ Res* 36-37(Suppl. 1) : 1-81-1-88, 1975
- 17) Jackson EK : *Relation between renin release and blood pressure response to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in hypertension.* *Hypertension* 14 : 469-471, 1989
- 18) Haack DJ, Mohring J, Mohring B, Petri M, Hackenthal E : *Comparative study on development of corticosterone and DOCA hypertension in rats.* *Am J Physiol* 233 : F403-F411, 1977
- 19) Schiffrin EL, Gutkowska J, Genest J : *Effect of angiotensin II and deoxycorticosterone infusion on vascular angiotensin II receptors in rats.* *Am J Physiol* 246 : H608-H614, 1984
- 20) Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P : *The pharmacological basis of therapeutics.* 8th ed. pp600-611, Pergamon Press, 1991
- 21) Romero JC, Strong CG : *The effect of indomethacin blockade of prostaglandin synthesis on blood pressure of normal rabbits and rabbits with renovascular hypertension.* *Circ Res* 40(1) : 35-40, 1977
- 22) Jackson EK, Oates JA, Branch RA : *Indomethacin decreases arterial blood pressure and plasma renin activity in rats with aortic ligation.* *Circ Res* 49 : 180-185, 1981

- 23) Cupples WA, Sakai T, Marsh DJ : *Angiotensin II and prostaglandins in control of vasa recta blood flow. Am J Physiol* 254 : F417-F424, 1988
- 24) Dunn MJ : *Renal endocrinology. pp1-57, Williams & Wilkins, 1983*
- 25) Satoh S, Zimmerman BG : *Influence of the renin-angiotensin system on the effect of prostaglandin synthesis inhibitors in the renal vasculature. Circ Res* 36-37(Suppl 1) : I-89-I-96, 1975
- 26) Dighe KK, Smith GW, Ungar A : *Renal prostaglandins in renal hypertensive dogs. Clin Sci Mol Med* 54 : 561-566, 1978
- 27) Baer PG, Cagen LM : *Renal prostaglandin excretion and metabolism in male and female New Zealand normotensive and genetically hypertensive rats. Hypertension* 3 : 257-261, 1981
- 28) Peach MJ : *Pharmacology of angiotensin II. pp273-308, Academic Press Inc, 1986*
- 29) Berecek KH, Stocker M, Gross F : *Changes in renal vascular reactivity at various stages of deoxycorticosterone hypertension in rats. Circ Res* 46 : 619-624, 1980