

# 쪽파 에탄올 추출물이 果糖 誘導 고혈압 백서의 腎臟 기능에 미치는 영향

강대길 · 이안숙 · 이윤미 · 손은진 · 염기복 · 이호섭\*

원광대학교 한의학전문대학원 한약자원개발학과

## Effects of Ethanol-extract of *Allium wageki* on the Renal Function of Fructose-induced Hypertensive Rats

Dae Gill Kang, An Sook Lee, Yun Mi Lee, Eun Jin Sohn, Kee Bok Yeum, Ho Sub Lee\*

*Department of Herbal Resources, Professional Graduate School of Oriental Medicine, Wonkwang University*

The present study was aimed to investigate whether ethanol-extract of *Allium wageki* has an ameliorative effect on the renal function in high fructose-diet induced hypertensive rats. The urine osmolality (Uosmol) was decreased in rats with high fructose-diet (60%) during the whole experiment period without change of the urine volume (UV). The urinary excretion of sodium (UNaV) and chloride (UClV) were decrease significantly in rats with fructose-induced hypertensive rats, whereas urinary excretion of potassium (UKV) was increased. The creatinine clearance (Ccr) and solute-free water reabsorption were also decreased by treatment of fructose-rich diet. Among these renal functional parameters, Ccr was partially restored by the administration of ethanol-extract of *Allium wageki*. The Uosmol was also partially restored by the administration ethanol-extract of *Allium wageki* at the end of the experimental period. Taken together, ethanol-extract of *Allium wageki* has the ameliorative effect on glomerular filtration rate in rats with high fructose-diet induced hypertension.

**Key words :** *Allium wageki*, urine osmolality, creatinine clearance, urine volume

### 서 론

파(葱)는 분류학적으로 보면 양파(洋葱), 달래(山蒜), 마늘(大蒜), 부추(葷菜) 등과 같은 百合科 Allium 속으로, 이와같은 Allium 속 草本들은 抗菌作用, 항암작용, 心·血管에 대한 藥理作用이 있다<sup>1)</sup>. 파의 각 부분별 韓醫學의 藥理 작용을 보면, 葱白은 파의 줄기 비늘로써 주요 성분은 allicin인 精油가 함유되어 있고 抗菌作用이 있으며 發汗解表하며 二便不通을 治療하는 데 效果가 있는 것으로 알려졌다. 葱鬚은 파의 뿌리로 頭痛과 凍傷을 치료하고, 葱實은 파의 종자로 시력을 좋게 한다. 葱葉은 파의 잎으로 祛風, 發汗의 효과가 있으며, 解毒作用과 浮腫을 제거하는 효능이 있다. 葱汁은 全草를 찧은 汁液으로 瘀血을 제거하고 해독하고 두통과 鼻出血을 치료하는 데 사용되어 왔다<sup>1,2)</sup>. 사람과 동물 모델에서 고혈압이 유발되는 원인은 다양하지만 최근 과인술

린혈증 (hyperinsulinemia)이 高血壓을 유발시키는 중요한 인자로 대두되고 있다<sup>3,4)</sup>. 정상적인 백서가 過量의 果糖 (fructose)을 섭취하면 과인슐린혈증(hyperinsulinmia), 인슐린 저항성(insulin resistance), 과증성지방혈증 (hypertriglyceridemia)과 함께 고혈압이 유발된다<sup>3,6)</sup>. 姜 등<sup>7)</sup>은 최근 연구 결과에서 高脂血性 고혈압 백서에서 쪽파의 에탄올 추출물의 혈압 강하효과와 高脂血症 억제 효과를 보고한 바 있다. 혈압은 혈관의 기능과도 관계가 있지만 腎臟의 기능과도 밀접한 관계가 있다. 腎臟의 주요 기능은 濾過, 再吸收, 排泄 등을 통하여 신체의 老廢物을 제거하고, 체내의 電解質과 渗透質 농도를 조절하며 酸-鹽基 平衡에 기여하는 등 恒常性 유지에 중요한 역할을 한다. 또한 腎臟은 血壓를 일정하게 유지시키는 데 중요한 역할을 하는 데 그 대표적인 기전은 renin-angiotensin계이다<sup>8)</sup>. 한의학에서의 腎은 생명의 기초 물질인 血液과 生식의 정을 주관하는 장기로써 五臟六腑의 精氣를 저장하고 水液代謝를 주관하며 納氣의 기능을 가지고 있다<sup>9,10)</sup>. 따라서 쪽파 에탄올 추출물에 의해 혈압이 감소한다면 부분적으로 腎臟 기능의 개선과 관련이 있을 것으로 생각되어 쪽파

\* 교신저자 : 이호섭, 익산시 신용동 344-2, 원광대학교 한의학전문대학원

· E-mail : host@wonkwang.ac.kr, Tel : 063-850-6841

· 접수 : 2003/02/04 · 수정 : 2003/02/28 · 채택 : 2003/03/28

의 에탄올 추출물이 과당 유도 고혈압 백서의 억제된 腎臟 기능 인자들을 변동에 미치는 영향을 관찰하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험재료

본 연구에 사용된 쪽파는 전남 보성군에서 재배된 쪽파로 뿌리 부분을 제거한 것을 사용하였다. 먼저 증류수로 깨끗이 세척한 후 음지에서 2일간 밀린 쪽파(2 kg)를 잘게 자른 후 3 L의 에탄올을 이용하여 삼온에서 1주일간 추출하였다. 추출된 용액은 거른 후 감압농축기로 농축하여 25 g의 추출물을 얻었다. 이 추출물에 대한 확증 표본은 원광대학교 한의학전문대학원에 보관되어 있다.

### 2. 실험동물

웅성 백서(Sprague-Dawle, 체중 150 g, 샘다코, 안양)를 자유롭게 물과 먹이에 접근할 수 있는 metabolic cage에 넣어 1 주간 적응시킨 후 실험을 시작하였다. 실험을 시작할 때에는 대조군과 60% 과당 식이군의 2개 군으로 분류하여 진행하다가 3주 후부터 4개 군으로 나누어 실험하였다. 제 1군은 대조군, 제2군은 대조군에 쪽파에탄올 추출물을 투여한 군(쪽파 투여 대조군), 제3군은 60% 과당(Halan-Teklad, WI, 미국) 식이를 한 군(과당-유도 고혈압군), 그리고 제 4군은 과당 식이 한 백서에 쪽파 에탄올 추출물을 투여한 군(쪽파 투여 고혈압군)이다. 제 1군과 3군의 백서는 실험 시작 3주 후부터 쪽파의 에탄올 추출물 100 mg/kg을 gavage를 이용하여 위장관내로 직접 4 주간 투여하였다.

### 3. 採尿

白鼠를 자유롭게 물과 먹이에 접근할 수 있는 metabolic cage에 넣어 1 주간 적응시킨 후 실험을 시작하였다. 1주의 對照 기간 동안 24 시간 尿를 채취하였으며, cosy 용기, 먹이통, 물통, cage의 淨掃는 오전 10시-11시에 실시하였다.

### 4. 採血

採血은 의식이 있는 狀態의 白鼠를 scaffold로 斷頭하여 1000 U/ml의 heparin이 포함된 tube에 全血을 모았다. 血漿을 분리하기 위하여 4°C, 1,000 g에서 10분간 원심분리 하여 血漿을 모아 측정 시까지 냉동 보관하였다.

### 5. 尿의 creatinine 및 電解質 농도의 측정

尿와 血漿의 creatinine은 分光光度計 (Spectronic 2000, B&L Rochester, USA)를 이용해 정량 하였으며, 電解質濃度는 電解質 분석기 (NOVA 4, Newton, MA, USA)를 이용해 분석하였고, osmolarity는 osmometer (3C<sub>2</sub>, Advanced Instruments, Needham Heights, MA, USA)를 하여 측정하였다.

### 6. 溶質-自由水分 再吸收 ( $T^{\text{H}_2\text{O}}$ )의 측정

血漿과 尿의 삼투 농도를 osmometer (3C<sub>2</sub>, Advanced Instruments, Needham Heighter, USA)를 이용해 측정한 후 다

음 式을 이용하여 계산하였다.

$$T^{\text{H}_2\text{O}} = V \left( \frac{\text{Uosmol}}{\text{Posmol}} - 1 \right), \text{ 단, } V = \text{urine volume}, \\ \text{Uosmol} = \text{urinary osmolality, Posmol} = \text{plasma osmolality.}$$

### 7. 통계 처리

실험군간의 유의성은 실험 결과를 Students' t-test나 one-way ANOVA test를 통하여  $p<0.05$  인 경우 유의한 차이로 판정하였고, 실험치의 표현은 mean±S·E로 하였다.

## 결 과

### 1. 쪽파가 과당 유도 고혈압의 혈압에 미치는 영향

실험 종료 후 정상 대조군, 쪽파 투여 대조군의 혈압은 각각  $117.5 \pm 2.3$ ,  $115.5 \pm 1.1$  mmHg로 유의한 차이를 보이지 않았다. 과당 유도 高血壓群의 혈압은  $141.6 \pm 3.2$ 로 정상 대조군에 비하여 유의한 증가를 ( $p<0.01$ ) 보였으나, 쪽파 투여 高血壓群의 혈압은  $119.4 \pm 2.1$  mmHg로 과당 유도 高血壓群에 비하여 유의한 감소( $p<0.01$ )를 보였다.

### 2. 尿量 및 渗透質 농도에 미치는 영향

쪽파의 이수작용을 관찰하기 위하여 각 실험군의 뇨량을 7주간 측정한 결과 6주에 과당 유도 고혈압 백서의 뇨량은 증가하였으며, 쪽파 에탄올 추출물을 투여 후 유의한 변동을 관찰할 수 없었다(Fig. 1A). 과당 유도 고혈압 백서의 渗透質 농도는 유의하게 감소하였으나 ( $p<0.01$ , 대조군과 비교하여), 쪽파 에탄올 추출물을 투여에 의하여 부분적으로 회복되었다 ( $p<0.05$ , 대조군과 비교하여,  $p<0.05$ , 질환군과 비교하여, Fig. 1B).

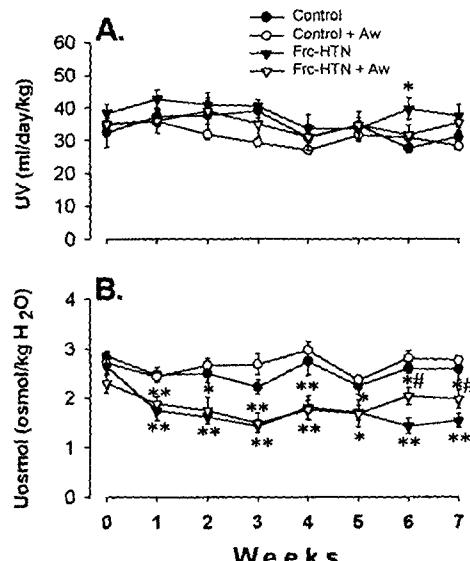


Fig. 1. Effects of ethanol extract Allium wageki on urine volume (A) and urine osmolality (B) in the fructose-induced hypertensive rats. Frc-HTN and Aw denote fructose-induced hypertensive rats and ethanol extract of Allium wageki, respectively. There were six experiments in each group. \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , compared with control group. # $p<0.05$ , compared with fructose-induced hypertensive rats.

### 3. 뇨중 電解質 排泄量에 미치는 영향

과당-유도 高血壓 백서의 나트륨 排泄量은 유의하게 증가하였으며 ( $p<0.001$ , 대조군과 비교하여), 쪽파 에탄을 추출물의 투여에 의하여 회복되지 않았다 (Fig. 2A). 과당-유도 高血壓 백서의 칼륨 排泄量은 감소하였으나 쪽파 에탄을 추출물 투여에 의하여 변동을 보이지 않았다( $p<0.001$ , 대조군과 비교하여, Fig. 2B). 과당-유도 高血壓 백서의 염소이온 排泄量이 증가되었지만 ( $p<0.01$ , 대조군과 비교하여) 쪽파 에탄을 추출물투여에 의하여 회복되지 않았다 (Fig. 2C).

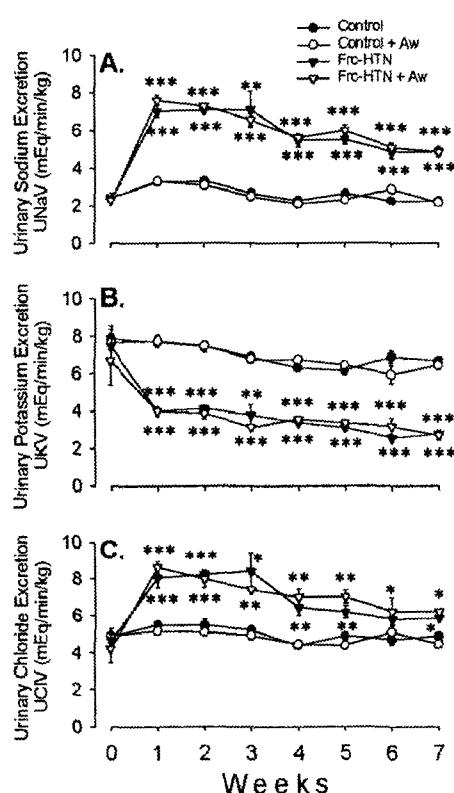


Fig. 2. Effects of ethanol extract *Allium wageki* on urinary excretion of sodium (A), potassium (B), and chloride (C) in the fructose-induced hypertensive rats. \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$  compared with control group. Other legends are the same as in Fig. 1.

### 4. 혈장 creatinine 농도 및 creatinine 제거율에 미치는 영향

7 주 후 정상 대조군, 쪽파투여 대조군의 혈장 creatinine은 각각  $20.0 \pm 2.7$ ,  $20.2 \pm 2.2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 이었으나 과당-유도 高血壓群은  $46.1 \pm 9.3 \mu\text{g}/\text{mL}$ 로 약 2 배 이상 증가하였다 ( $p<0.01$ , 정상 대조군과 비교하여). 쪽파 투여 高血壓群의 혈장 creatinine 농도는  $23.8 \pm 2.6 \mu\text{g}/\text{mL}$ 로 과당-유도 高血壓群과 유의한 차이를( $p<0.01$ ) 보였다(Fig. 3A). 7 주 후 정상 대조군, 쪽파투여 대조군의 腎臟 creatinine 제거율(Ccr)은 각각  $1.14 \pm 0.05$ ,  $1.33 \pm 0.03 \text{ mL}/\text{min}/\text{kg}$ 으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 과당-유도 高血壓群의 腎臟의 creatinine 제거율은  $0.48 \pm 0.07 \text{ mL}/\text{min}/\text{kg}$ 로 유의하게 감소( $p<0.01$ )하였으나 쪽파 투여 高血壓群은  $0.76 \pm 0.07 \text{ mL}/\text{min}/\text{kg}$ 로 과당-유도 高血壓群에 비하여 유의한 차이( $p<0.05$ )를 인정할 수 있었다(Fig. 3B).

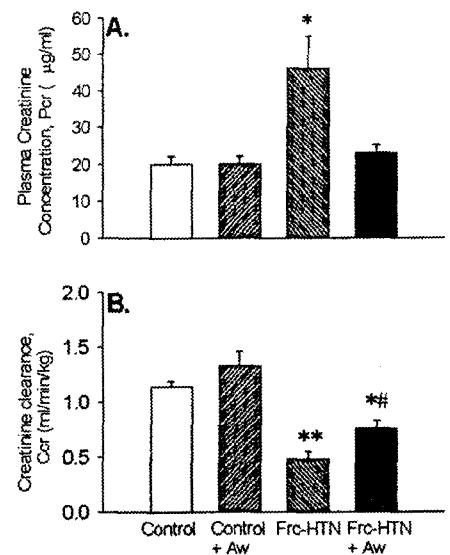


Fig. 3. Effects of ethanol extract *Allium wageki* on plasma creatinine concentration (A) and creatinine clearance (B) in the fructose-induced hypertensive rats. \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , compared with control group. # $p<0.05$ , compared with fructose-induced hypertensive rats. Other legends are the same as in Fig. 1.

### 5. 용질 자유 수분 재흡수를 변화에 미치는 영향

7 주 후 용질 자유 수분 재흡수율 ( $\text{TrH}_2\text{O}$ )을 측정한 결과, 정상 대조군, 쪽파투여 대조군은 각각  $122.2 \pm 4.5$ ,  $117.9 \pm 7.0 \text{ mL}/\text{min}/\text{kg}$ 으로 유의한 차이가 없었다. 과당-유도 高血壓群과 쪽파 투여 高血壓群은 각각  $101.5 \pm 3.7$ ,  $108.5 \pm 5.9 \text{ mL}/\text{min}/\text{kg}$ 으로 과당-유도 高血壓群은 대조군에 비하여 감소하였으나( $p<0.05$ ) 대조군과 비교하여, 쪽파 투여 高血壓群은 대조군에 비하여 유의한 차이가 없었다(Fig. 4).

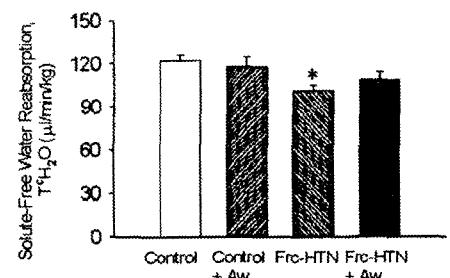


Fig. 4. Effects of ethanol extract *Allium wageki* on solute-free water reabsorption in the fructose-induced hypertensive rats. \* $p<0.05$ , compared with control group. Other legends are the same as in Fig. 1.

## 고찰

腎臟은 체내의 노폐물을 제거할 뿐만 아니라 체내의 電解質量과 滲透質 농도를 조절하며 산-염기 평형에 기여하는 등 생체의 恒常性 유지에 중요한 역할을 하고 있다. 또한 신장은 심방이뇨 호르몬, 바소프레신과 같은 외래 호르몬이 작용하여 신장 기능을 조절하기도 하지만 renin-angiotensin계, prostaglandin계, kallikrein-kinin계와 같은 자체 내분비 기능도 갖고 있다<sup>11)</sup>. 그 중에서 심방이뇨 호르몬 (atrial natriuretic peptide, ANP)는 心房에서 주로 생성되고 신장에 작용하여 요량, 전해질의 배설, 혈관

평활근을 경유하는 혈압 강하 등 생리적으로 체액량의恒常性 유지와 혈압 조절등에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 오랫동안 高血壓이 유지되면 心-血管疾患, 腦-血管疾患과 함께 腎不全 등이 유발될 수 있다<sup>11,12)</sup>.

쪽파가 과당 高血壓 백서의 腎 기능에 미치는 영향을 관찰하고자 뇌량과 전해질 배설량, 혈장의 creatinine, creatinine 청소율, 자유수분 재흡수량 등을 측정하였다. 그 결과 쪽파는 과당 유도 고혈압 백서에서 나타나는 전해질 배설량의 변화를 개선시키는 효과는 없는 것으로 나타났고 단지 삼투질 농도의 배설량에만 약간의 개선 효과를 보였다. 신장에서 요의 형성은 사구체 여과, 세뇨관 재흡수, 그리고 세뇨관 분비의 3 과정을 통하여 이루어진다. 신장의 가장 중요한 기능 중 하나는 여과 기능이고 이를 나타내는 지표는 絲球體濾過率(glomerular filtration rate, GFR)이다. Creatinine 청소율은 사구체 여과율을 나타내는 지표인 데, 고혈압 백서에서 혈장내 creatinine 농도가 크게 증가하였고, creatinine 청소율이 크게 억제되었다. 쪽파는 이와 같은 사구체 여과율의 감소를 크게 회복시키는 효과가 있는 것으로 나타났다. 최근 분자생물학의 발전으로 신장에서의 전해질과 수분의 재흡수는 수분 채널<sup>13,14)</sup>과 나트륨 채널<sup>15)</sup>의 발현 및 활성화 및 접촉 관성이 있다는 것이 밝혀졌다. 나트륨 이온의 排泄는 주로 세뇨관 세뇨관강의  $\text{Na}^+$  채널 ( $\text{Na}^+$ -glucose transpoter,  $\text{Na}^+$ - $\text{HCO}_3^-$  transpoter,  $\text{Na}^+$ -Cl- co-transpoter,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2\text{Cl}^-$  transpoter, etc.), 세뇨관과 집합관의  $\text{Na}^+$  채널 (epithelial  $\text{Na}^+$  channel), 세뇨관과 집합관의 基底膜의  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -pump ( $\text{Na}, \text{K}$ -ATPase)등의 조절에 의하여 결정된다<sup>15-22)</sup>. 신장에서 이뇨는 수분성 이뇨와 삼투 이뇨로 구분할 수 있는데, 그 중에서 수분성 이뇨는 항리뇨호르몬(antidiuretic hormone =ADH, arginine vasopressin =AVP)에 의하여 주로 조절을 받고 물分子를 통과시키는 통로를 aquaporin (AQP)이라 한다<sup>13,14)</sup>. 최근 aquaporin 수분 채널의 발견은 신장에서 수분 이동의 이해를 가능하게 해 주었다. 이 연구 결과에 의하면 과당 유도 고혈압 백서에서  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  등의 전해질 배설량이 크게 변화하였으나 요량의 차이는 거의 없는 것으로 보아  $\text{Na}^+$  채널들의 발현이나 활성의 변화에 의한 결과로 사료되고, 수분 채널은 변화가 없을 것으로 사료된다. 쪽파의 에탄을 추출물이 이들 전해질 배설량에 영향을 미치지 못하는 것은  $\text{Na}^+$  채널이나 수분 채널의 발현이나 활성에 쪽파가 영향을 미치지 못하는 것을 의미한다.

요약하면, 과당 유도 고혈압 백서의 신장 기능은 사구체 여과율, 용질-자유 수분 재흡수, 전해질 배설 등의 부전을 나타냈고, 쪽파의 에탄을 추출물을 투여한 결과 사구체 여과율을 개선시키는 것으로 사료된다.

## 결 론

쪽파의 에탄을 추출물이 과당 유도 고혈압 백서의 신장 기능에 미치는 영향을 관찰하고자 뇌량과 전해질 배설량, 혈장의 creatinine, creatinine 청소율, 자유-수분 재흡수량 등을 측정하였다. 그 결과 쪽파는 과당 유도 고혈압 백서에서 나타나는 전해질

배설량의 변화를 개선시키는 효과는 없는 것으로 나타났고 단지 삼투질 농도의 배설량에만 약간의 개선 효과를 보였다. 신장의 가장 중요한 기능 중 하나는 여과 기능이고 이를 나타내는 지표는 사구체 여과율이다. Creatinine 청소율을 사구체 여과율을 나타내는 지표 중 하나인 데, 고혈압 백서에서 혈장내 creatinine 농도가 증가하였고, creatinine 청소율이 크게 억제되었으나 쪽파 투여 후 사구체 여과율의 감소가 회복되었다. 그러므로 쪽파는 과당-유도 高血壓 백서의 사구체 여과율을 개선시키는 것으로 사료된다.

## 감사의 글

이 연구는 교육부의 두뇌한국 21 (BK-21)의 지원과 전남 보성군 농업기술 센터의 연구비 지원에 의하여 수행되었으며 이에 감사드립니다.

## 참고문헌

1. 정보섭, 신민교. 도해 향약대사전, 영림사, 서울, pp. 154-163, 1990.
2. 김창민 외, 완역 중약대사전, 정담, 서울, 9권, pp. 4301-4306, 1997.
3. Dai, S., McNeill, J.H. Fructose-induced hypertension in rats is concentration- and duration-dependent. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* 33, 101-110, 1995.
4. Verma, S., Bhanot, S., Yao, L., McNeill, J.H. Defective endothelium-dependent relaxation in fructose-hypertensive rats. *Am. J. Hypertens.* 9, 370-376, 1996.
5. Lee, D.H., Lee, J.U., Kang, D.G., Paek, Y.W., Chung, D.J., Chung, M.Y. Increased vascular endothelin-1 gene expression with unaltered nitric oxide synthase levels in fructose-induced hypertensive rats. *Metabolism* 50:74-78, 2001.
6. Bhanot, S., McNeill, J.H., Bryer-Ash, M. Vanadyl sulfate prevents fructose-induced hyperinsulinemia and hypertension in rats. *Hypertens.* 23, 308-312, 1994.
7. 강대길, 손은진, 이안숙, 이윤미, 유명호, 노숙연, 이호섭. 쪽파 에탄을 추출물이 과당 유도 高血壓 흰쥐에 미치는 영향. 생약학회지, 33(4), 384-388, 2002.
8. 김종규. 生理學, 서울, 정문각, pp. 271-280, 1998.
9. 김완희, 최달영. 장부변증논치, 서울, 의성당, pp. 236-238, 1993.
10. 유도곤, 이호섭, 강순수, 정우열. 신기능에 대한 동서의학적 고찰, 대한한의학회지, 8(1), 102-122, 1987.
11. 김광진, 김창주, 김형진, 박사훈. 人體生理學, 서울, 정문각, pp. 171-229, 1998.
12. 서울대학교 의과대학. 전정관 腎臟學, 서울, 서울대학교 出版部, pp. 87-110, 1993.
13. Kim, S.W., Jeon, Y.S., Lee, J.U., Kang, D.G., Kook, H., Ahn, K.Y., Kim, S.Z., Cho, K.W. Kim, N.H. Han, J.S. Choi, K.C. Diminished adenylate cyclase activity and aquaporin 2

- expression in acute renal failure rats. *Kidney Int.* 57(4), 1643-1650, 2000.
14. Xu, D.L., Martin, P.Y., Ohara, M., St John, J., Pattison, T., Meng, X., Morris, K., Kim, J.K., Schrier, R.W. Upregulation of aquaporin-2 water channel expression in chronic heart failure rat. *J. Clin. Invest.* 99(7):1500-1505, 1997.
15. Orlowski, J., Lingrel, J.B. Tissue-specific and developmental regulation of rat Na,K-ATPase catalytic alpha isoform and beta subunit mRNAs. *J. Biol. Chem.* 263(21):10436-10442, 1988.
16. Blanco, G., DeTomaso, A.W., Koster, J., Xie, Z.J., Mercer, R.W. The alpha-subunit of the Na,K-ATPase has catalytic activity independent of the beta-subunit. *J. Biol. Chem.* 269(38), 23420-23425, 1994.
17. Blanco, G., Koster, J.C., Mercer, R.W. The alpha subunit of the Na, K-ATPase specifically and stably associates into oligomers. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 91(18), 8542-8546, 1994.
18. Rutherford, P.A., Pizzonia, J.H., Biemesderfer, D., Abu-Alfa, A., Reilly, R., Aronson PS. Expression of Na(+)-H<sup>+</sup> exchanger isoforms NHE1 and NHE3 in kidney and blood cells of rabbit and rat. *Exp. Nephrol.* 5(6), 490-497, 1997.
19. Biemesderfer, D., Rutherford, P.A., Nagy, T., Pizzonia, J.H., Abu-Alfa, A.K., Aronson, P.S.. Monoclonal antibodies for high-resolution localization of NHE3 in adult and neonatal rat kidney. *Am. J. Physiol.* 273(2 Pt 2), F289-99, 1997.
20. Kim, G.H., Ecelbarger, C.A., Mitchell, C., Packer, R.K., Wade, J.B., Knepper, M.A. Vasopressin increases Na-K-2Cl cotransporter expression in thick ascending limb of Henle's loop. *Am. J. Physiol.* 276(1 Pt 2), F96-F103, 1999.
21. Plotkin, M.D., Kaplan, M.R., Verlander, J.W., Lee, W.S., Brown, D., Poch, E., Gullans, S.R., Hebert, S.C. Localization of the thiazide sensitive Na-Cl cotransporter, rTSC1 in the rat kidney. *Kidney Int.* 50(1), 174-83, 1996.
22. Masilamani, S., Kim, G.H., Mitchell, C., Wade, J.B., and Knepper, M.A. Aldosterone-mediated regulation of ENaC alpha, beta, and gamma subunit proteins in rat kidney. *J. Clin. Invest.* 104(7), R19-23, 1999.