

## Stop-flow 方法으로 分析한 sulfadiazine 의 尿中 排泄 機轉

高 錫 太 · 李 敦 日 · 金 聖 五

朝鮮大學校 藥學大學 藥物學教室

金 在 完

德成女子大學 藥學部

## Stop-flow Analysis of Urinary Excretion of Sulfadiazine in the Dog.

Suk Tai Ko, Donn Yil Lee, Sung Oh Kim,

(Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Cho Sun University, Kwang Ju, Korea.)

Jae Wan Kim,

(Faculty of Pharmacy, Duk Sung Women's College.)

The mechanism of urinary excretion of sulfadiazine was investigated in the dogs by means of stop-flow technique

Results of experiments were summarized as follows;

1. The ratios of U/P sulfadiazine to U/P creatinine ( $U/P_{SD} : U/P_{Cr}$ ) were always lower than 1 in all nephrons, showed a minimum in the proximal area.
2.  $U/P_{SD} : U/P_{Cr}$  were not affected by Probenecid or 2,4-DNP, whereas increased significantly by administration of sodium bicarbonate.
3. Probenecid did not alter the stop-flow patterns in alkalotic dog too.
4.  $C_{SD}$  (clearance of sulfadiazine) was appreciably influenced by change in urinary PH, or flow rate.

All evidences lead to the conclusion that sulfadiazine reabsorption is passively transported by proximal tubules. No clue for active process, either secretory or reabsorptive, was obtained.

## 緒 論

Sulfadiazine 의 尿中排泄機轉에 關하여 高<sup>1)</sup>等은 家兔을 利用한 clearance 方法으로써 이

物質이 腎細尿管에서 再吸收와 分泌가 同時에 일어나며 再吸收는 受動 및 能動輸送이 共存하고 分泌는 Probenecid 에 依하여 影響을 받는 能動輸送機轉에 依함을 論據하였다. 그러나 그 場所에 對하여서는 알려진 바 없다. 따라서 개를 利用한 Stop-flow 方法으로써 그 場所를 확인하고 家兔의 경우와 같이 개에 있어서도 能動과 受動이 共存하는가의 與否와 分泌機轉의 關與如何를 알고자 本實驗을 施行하였다.

## 實 驗

### 實驗方法 및 材料

Stop-flow 方法은 Malvin 等<sup>2)</sup>의 方法에 準하였다. 개를 Pentobarbital sodium (I. V.)로 麻醉시켜 正中開腹하여 輸尿管에 Polyethylene 管을 腎盂까지 插入固定하여 集尿하였다. 注射液에는 Clearance 物質外에 10% Mannitol 을 溶解하여 10ml/min. 의 速度로 注入, 30~50分後에 尿量이 8~12ml/min 로 될때 始作하였다. 먼저 2回, 2分間씩의 對照集尿(free-flow samples)後에 尿管 Catheter 를 止血鉗子로써 8分間遮斷하면서 採血을 하고 放遮 1分前에 10% Inulin 溶液 10ml 를 靜脈內에 注入하여 새로 나오는 系毳體濾液을 標識하였다. 放遮와 동시에 奔出하는 尿를 미리 무게를 달아둔 試驗管內에 0.5~1.0ml 씩 約 30個로 나누어 集尿하고 (Stop flow samples) 다시 2回, 2分間씩 對照集尿(free flow samples) 하였다.

Sulfadiazine 의 Stop-flow pattern 에 미치는 Probenecid, 2,4-DNP 및  $\text{NaHCO}_3$  의 影響을 觀察한 實驗例에서는 各各 다른 動物에서 Stop-flow 直後에 위의 物質을 靜注하고 10分後에 反復實驗하였다.

Clearance 實驗은 0.9% NaCl 용액 1L 를 10ml/min. 의 速度로 注入시킨 後에 0.9% Saline 을 5ml/min. 로 繼續注入하였다. Clearance 物質과 Sulfadiazine 을 願하는 血中濃度에 一時에 到達하도록 初回量 注入 直後에 單位時間內에 尿中排泄되는 量만큼 供給하도록 注加하였으며 初回注射 30分後 尿量이 一定하여진 다음 實驗하였다.

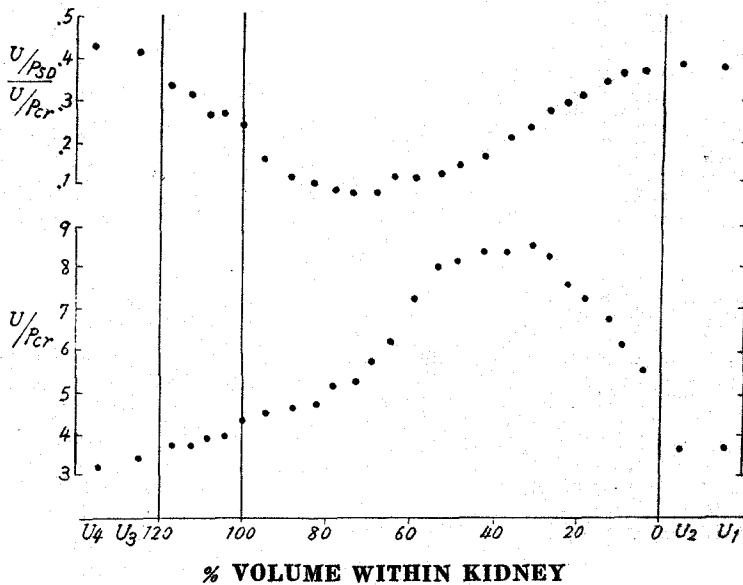
集尿는 膀胱에 插入한 Foley's catheter 로 하였고 每 Clearance 後에 空氣로 膀胱內 容物을 完全히 除去하고 尿量을 測定하여 잘 混合한 것을 試料로하였다. 每期 中間에 股動脈에 넣어둔 動脈 Canule 를 通하여 Heparin 을 加한 遠心管에 採血하고 이를 遠心 分離하여 使用하였다.

Creatinine 의 分析은 Phillips 의 方法<sup>3)</sup>, Inulin 은 Schreiner 의 方法<sup>4)</sup>, Sulfadiazine 은 Smith 等<sup>5)</sup>의 方法에 依하여 測定하였으며 血將의 Protein-free ultrafiltrate 는 Toribara 等<sup>6)</sup>의 方法에 따라  $\text{Na}^+$  는 flame photometer 로 測定하였다.

Sulfadiazine, Probenecid 는 各各 dil-NaOH 로 녹여 鹽酸으로 中和하여 注入하였다.

### 實驗成績 및 考察

Creatinine 은 개의 細尿管에서는 再吸收 또는 分泌되지 않으므로<sup>7)</sup> 分割中の Creatinine 濃도와 血將內的 濃도의 比(U/P creatinine)로써 水分의 再吸收를 나타낼 수 있다. 따라서 Na<sup>+</sup> 과 Sulfadiazine 의 各 U/P 比率을 U/P creatinine 으로 나누어 測定한 値가 1 以上 이고 細尿管에서의 그 物質의 Net secretion 이 1 以下라면 Net reabsorption 를 뜻하게 된다. Fig.1 은 Sulfadiazine 의 Stop-flow 를 測定한 pattern 이다.



**Fig. 1.** Stop-flow pattern of sulfadiazine reabsorption in the tubules. The accumulated urine volume until 50% of maximum inulin concentration was attained was taken as 100% of volume within kidney. U<sub>1</sub>, U<sub>2</sub> and U<sub>3</sub>, U<sub>4</sub> are free-flow urines collected before and after the stop-flow. (exp. 13, 14-kg male).

여기에서 橫軸의 數値는 遮尿을 놔주기 1分前에 靜注한 最大 Inulin 濃도의 1/2이 出現하기까지의 尿量(accumulated volume)을 100으로하여 各分割을 表示한 것이며 U<sub>1</sub>, U<sub>2</sub>, U<sub>3</sub>, U<sub>4</sub>는 各各 Stop-flow 前後의 對照尿(free-flow)이다. 左側이 Proximal, 右側이 Distal tubule 에 該當한다. U/Pcreatinine ratio 가 近位細尿管部에서 約 3.5까지 濃縮되고 遠位細尿管部에서는 8.0까지 上昇하였다. 따라서 大部分의 水分이 近位部에서 吸收되며 遠位部에서는 少量의 濾液이 高度로 濃縮됨을 알수 있다.

한편 U/P sulfadiazine (U/P<sub>sd</sub>): U/Pcreatinine (U/P<sub>cr</sub>) 비는 모든 Free-flow 나 Stop-flow sample 이 1 以下로써 系毬體에서 濾過된 Sulfadiazine 이 再吸收됨을 確認할 수 있고 特히 近位細尿管部位에 該當하는 腎內尿量の 70~90%部位에서 最下部를 나타내어

大部分이 Proximal tubule 에서 再吸收됨을 알수 있다. 이때의  $U/P_{SD}$  는 腎小體 全域에 걸쳐 1 以下는 없었다. 더우기 Proximal tubule 에서도 1 以上을 나타냈다.

Fig. 2 는 Sulfadiazine 의 Stop-flow pattern 에 미치는 Probenecid 의 影響을 實驗한 成績이다.

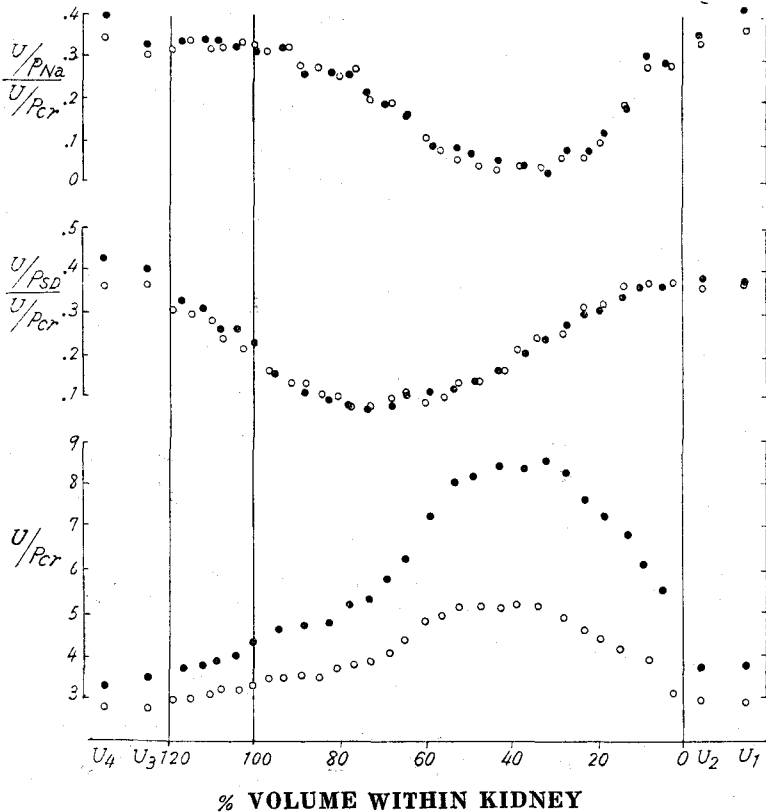


Fig. 2. Effect of probenecid on stop-flow pattern for sulfadiazine. Solid circle; control run without probenecid, open circle; second run with probenecid. (exp. 13, 14-kg male)

이는 有機化合物의 Active transport 를 억제하는 경향이 있는 Probenecid 에 의하여 영향을 받는 Sulfadiazine 의 腎內輸送의 存在與否를 실험한 것으로 Open circles 은 Probenecid 投與前의 對照值이고 black circles 는 Probenecid 投與後의 Sulfadiazine 의 Stop flow pattern 이다.  $U/P_{cr}$  는 Probenecid 의 利尿作用<sup>9)</sup>에 의하여 顯著히 抑制되나  $U/P_{SD}$ :  $U_{cr}$  는 Probenecid 의 前後사이에 何等의 變動이 없었다. 여기에서도 Henle's loop 의 上行脚으로 看做되는 位部에서 最下部를 이루고 있을 뿐 Probenecid 에는 有意性있는 變化는 없었다.

Probenecid 量은 初回量으로 25mg/kg 靜注後에 infusion solution 에 25mg/kg/hr. 의 比率로 混合시켰다. 따라서 이때의 用量은 PAH 의 分泌機轉을 遮斷하는데 充分한 量이다<sup>9)</sup>.

Fig. 3은 oxidative phosphorylation을 Un-coupling 하는 物質로 ATP의 生體內的 生成을 抑制하는 2,4-Dinitrophenol<sup>10)</sup>이 Sulfadiazine의 Stop-flow pattern에 미치는 作用을 실험한 것이다.

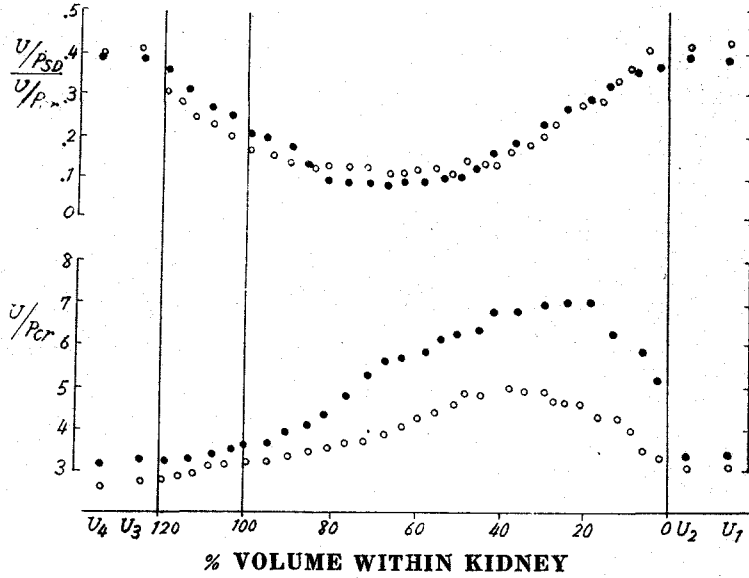


Fig. 3. Effect of 2,4-DNP on stop-flow pattern for sulfadiazine. (exp. 21, 14-kg female) Abbreviations as in Fig. 1.

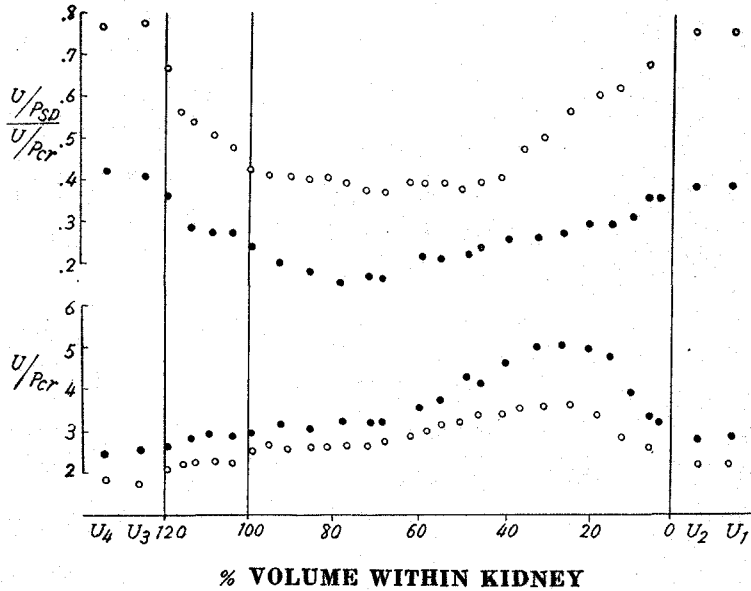


Fig. 4. Effect of sodium bicarbonate on stop-flow pattern for sulfadiazine. (exp. 19, 13-kg male.) Abbreviations as in Fig. 1.

2.4 Dinitro phenol 의 量은 PAH 의  $T_m$ -Value 를 減少시키는데 充分量<sup>11)</sup>이므로 水分의 再吸收 억제<sup>12)</sup>에 따른 尿量增加로  $U/P_{cr}$  ratio 가 distal position 에서 억제되나  $U/P_{SD}:U/P_{cr}$  는 全然 干與하지 않음을 알수있다.

Fig. 4 는 Sodium bicarbonate 의 影響에 對한 實驗成績이다.

여기에 있어서 Sod. bicarbonate 投與後 Osmotic diuresis 로 尿量이 倍以上 增加하여  $U/P_{cr}$  는 有意性 있는 差異를 보이고 있으며  $U/U_{cr}$  에 對한  $U/P_{SD}$  의 比率도 顯著한 增加를 나타낸다. 이는  $NaHCO_3$  에 依하여 Sulfadiazine 의 Tubule 內의 再吸收가 顯著하게 減少되었거나 分泌가 이루어지는 것으로 생각할수 있다. 그러나 이때의  $U/P_{SD}:U/P_{cr}$  ratio 가 全腎小體에 있어서 1 以下이며 tryptophan<sup>11)</sup>에서와 같이 比率이 上昇한곳이 없는것은 가에 있어서 Sulfadiazine 는 分泌機轉은 거의 없는 것으로 볼수 있다. 이를 再確認하기 위하여 Alkalic dog 에 있어서 Probenecid 의 影響을 觀察한바는 Fig. 5와 같다.

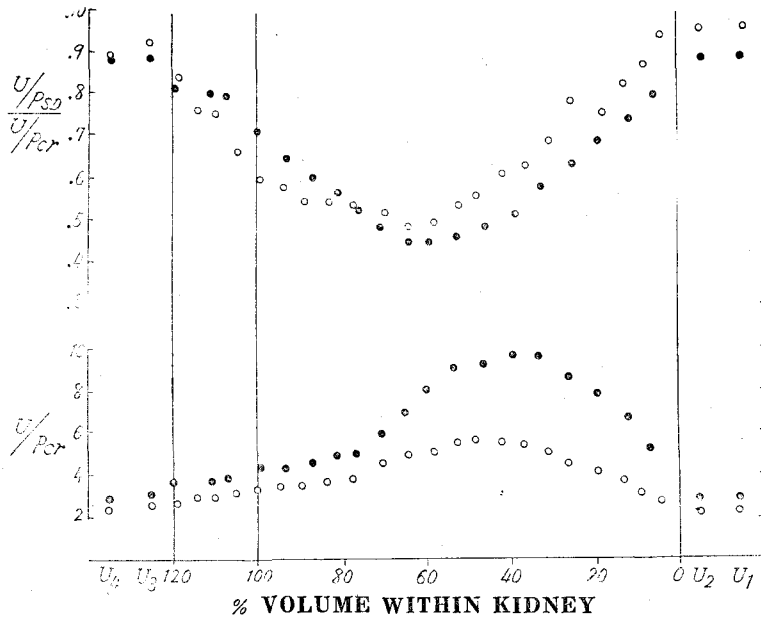


Fig. 5. Effect of probenecid on stop-flow pattern for sulfadiazine in alkalic dog. (exp. 15, 14-kg female.) Abbreviations as in Fig. 1.

여기서 再吸收와 分泌가 같은 場所에서 同時에 일어나고 있으나 再吸收前의 容積이 크기 때문에 分泌機轉이 抑制될 可能性도 있다. 따라서 이點을 확인하기 위하여 Alkalic dog 에서 實驗한바 Sulfadiazine 의 Net movement 를 나타내는  $U/P_{SD}:U/P_{cr}$  Ratio 는 Probenecid 에 何等의 變化를 받지 않았다.

Table 1 은 Stop-flow technique 로 分析한 Sulfadiazine 의 배설에 對한 各種藥物의 影響을 綜合表示한 것이다.

전반적으로 糸球體濾過率(GFR)을 나타내는  $C_{cr}$  는 各種藥物에 依하여서는 變化를 나타내

**Table 1.** Effects of various drugs on the stop-flow analysis of sulfadiazine in the dog.

Drug	$C_{cr}$ (ml/min) mean±S. E.	U/Psulfadiazine	
		U/Pcreatinine	
		Free flow	Proximal
		mean±S. E.	mean±S. E.
Control	29.2±1.62	0.405±0.013	0.120±0.005
Probenecid (n=7)	24.4±1.72	0.390±0.026	0.130±0.014
Control	22.8±1.50	0.295±0.041	0.102±0.013
2,4-DNP (n=8)	20.1±1.80	0.350±0.025	0.143±0.005
Control	24.7±1.40	0.334±0.031	0.110±0.010
NaHCO <sub>3</sub> (n=8)	30.2±1.10	0.806±0.028**	0.490±0.071**
Control	32.1±1.34	0.894±0.021	0.450±0.037
Probenecid in alkalotic dog (n=6)	29.4±2.10	0.943±0.012	0.491±0.058

Abbreviations;  $C_{cr}$  is clearance of creatinine, U and P are concentration in urine and plasma, n; number of experiment, \*\*: significant.

지 않았으며  $U/P_{SD}$  와  $U/P_{Cr}$  의 비는全體尿 Sample 에서 1.0보다 낮은値를 나타냈고 특히 近位部에서 最下位를 보였다. Probenecid, 2.4DNP 를 投與한 實驗에서는 影響이 없으며 NaHCO<sub>3</sub> 를 投與한 實驗에서는  $U/P_{SD}:U/P_{Cr}$  비가 Free-flow sample 에서 對照値 0.334±0.031에서 0.806±0.028로 Proximal 에서 0.110±0.01에서 0.490±0.071로 有意性 있는 증가를 보였다.

이 實驗結果로 볼때 tubule 에서 Sulfadiazine 의 Active transport 가 이루어질 可能性은 거의 없으므로 Passive transport 를 究明하는데 重要한 役割을 하는 藥物의 배설과 尿量과의 關係를 파악하고자 Urine flow 를 조절하면서 Clearance 方法으로 實驗하였다.

Table 2 는 3例의 Clearance 實驗中 한 例이다.

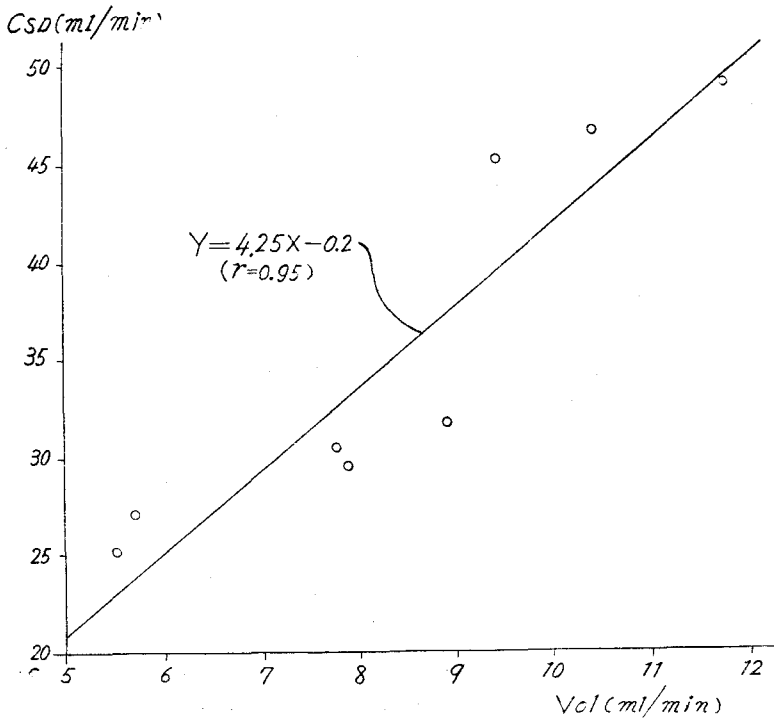
이 實驗은 體重 13kg 의 雜犬이며 麻醉는 Pentobarbital sodium 30mg/kg 靜注로하였고 初回量으로써 650mg 의 Creatinine, 20mg/kg 의 Sulfadiazine 을 投與하였으며 注液에는 1/當 2.6g 의 Creatinine 과 1.0g 의 Sulfadiazine, 9g 의 NaCl 을 含有토록하였다. 尿量이 一定하여진後 對照値로써 2期의 尿量 및  $C_{SD}$  를 본 다음 10% Mannitol sol'n 을 5ml/min 로 注入하여 尿量이 增加하였을때 3期의  $C_{SD}$  를 보고 다시 NaHCO<sub>3</sub> 를 注入액에 注加하여 그때 나타나는 腎内の 變化를 보았다.

Table 2에서 尿量이 처음 5.75ml/min. 일때  $C_{SD}$  는 27.3ml/min. 였던 것이 Mannitol 注入으로 尿量이 8.95ml/min. 로 增加함에 따라  $C_{SD}$  도 31.8ml/min. 로 變하였으며 NaHCO<sub>3</sub> 첨가로 Urine flow 가 11.8ml/min. 로 增加함에 따라  $C_{SD}$  도 49.3ml/min. 로 增加하고 있다. 이때의 Sulfadiazine 의 排泄量이 1.44에서 1.84와 3.90mg/min. 로 增加하였으며 再吸收

**Table I.** Influence of mannitol and sodium bicarbonate on the excretion of sulfadiazine in the dog.

Time (min.)	Urine flow (ml/min.)	$C_{cr}$ (ml/min.)	$C_{sd}$ (ml/min.)	Filt (mg/min.)	sulfadiazine excre. (mg/min.)	reab. (%)
0-10	5.55	72.4	25.3	3.58	1.22	66
10-20	5.75	77.7	27.3	4.12	1.44	65
10% mannitol (5ml/min.)						
20-30	8.95	67.6	31.8	3.66	1.84	50
30-40	7.80	66.1	30.5	3.64	1.69	54
40-50	7.90	67.4	30.1	3.83	1.72	55
10% mannitol+0.5M NaHCO <sub>3</sub> (5ml/min.)						
50-60	9.45	68.6	45.3	4.81	3.18	34
60-70	10.45	66.0	46.8	4.87	3.42	30
70-80	11.80	64.8	49.3	5.10	3.90	24

Abbreviations;  $C_{cr}$  and  $C_{sd}$  are clearances of creatinine and sulfadiazine. Filt, excre., and reab. stand for amounts of sulfadiazine filtered by glomeruli, excreted in urine and reabsorbed by tubuli.



**Fig. 6.** The relationship between clearances of sulfadiazine and changes of urine flow.  $C_{SD}$ =clearance of sulfadiazine, Vol=rate of urine flow.

率은 65에서 50과 24%로 減少하였다.

尿量과  $C_{SD}$ 의 變化와의 相關關係를 求하면 Fig. 6과 같다.



여기서 나타남과 같이  $r=0.95$  로써 尿量과  $C_{SD}$  間에는 高度로 密接한 關係가 있음을 알 수 있다.

以上 論述한 바를 綜合하면 다음과 같다.

Sulfadiazine 이 糸毬體에서 濾過된後 再吸收되는 것만은 확실하다. 이 再吸收는 近位細尿管에서 受動的으로 이루어지며 Secretion process 가 없다. 그 推論의 根據는

첫째 ;  $U/P_{SD}:U/P_{Cr}$  의 比의 Pattern 이다. 어느 物質이 再吸收되지 않는다면  $U/P_{Cr}$  에 대한  $U/P_{SD}$  의 比는 정확히 1.0이 될것이고 分泌가 된다면 그 ratio 는 1.0以上으로 나타날 것이며 특히 容積(capacity)이 큰 狀態에서 再吸收가 이루어지면서 nephron 一部에서만 分泌가 된다면 그 部分의 ratio 가 特別하게 上昇할 것이다.<sup>11)</sup> 그러나 本實驗에서는 어느 하나 도 찾아볼수 없었고 全部가 1.0 以下이며 近位部에서 最下位點을 나타냈다.

둘째 ; Probenecid 와 2.4-DNP 의 實驗結果이다. Probenecid 는 細尿管에서 Penicillin 의 分泌를 抑制할 目的으로 導入될 物質<sup>19)</sup>로서 여러 有機化合物의 tubulartransport 를 抑制하는데 널리 使用되고 있으며 監床的으로는 Uric acid 의 再吸收를 억제하기 때문에 Uricosuric 으로 使用되는 物質<sup>20)21)</sup>이다. 2.4-DNP 는 Oxydative phosphorylation 을 uncoupling 하여 能動輸送에 要하는 energy 源을 遮斷함으로써 能動輸送되는 物質의 排泄에 影響을 미치며 Fanelli 等<sup>22)</sup>이 Cebus monkey 에서 2.4-DNP 가 Curate (urate 의 clearance)를 抑制함을 報告하였다. 이와같은 物質들이 Sulfadiazine 의 Stop flow pattern 에 何等의 影響을 미치지 못한點은 Sulfadiazine 이 단지 Passive transport가 이루어지거나 probenecid 나 2.4-DNP 에 依하여 抑制받지 않는 어떤 能動機轉에 依한 Tubular transport 가 이루어진다고 생각할수 있다. 그러나 後者의 境遇를 支持할만한 다른 證據가 全然없다. 또한 Probenecid 나 2.4-DNP 에 影響을 받지않는 分泌機轉이 再吸收機轉과 同一場所에서 일어나는 境遇에는 Isotope 를 利用하지 않는 Stop-flow 方法만으로는 파악하기 困難하다.

셋째 ; Sodium bicarbonate 로 Urine pH 를 變化시킴으로써 再吸收가 顯著하게 抑制되었다는 點이다. 受動的인 再吸收 即 Nonionic diffusion 하는 大部分의 有機物質은 Urine pH 의 影響을 받는다는 것은 이미 알려진 사실이다.<sup>17) 23)-28)</sup>

네째 ; Alkalic dog 에 있어서도 Sulfadiazine 은 Probenecid 에 依하여 排泄에 影響을 받지 않는다. 即 Alkalosis 을 일으킨 狀態에서도 Secretion system 이 干與하지 않는다는 點이다.

다섯째 ; Fig. 5와 같이 尿量과  $C_{SD}$  가 密接한 關聯性이 있다는 點이다. 即 Tab. 2와 같이 Osmotic 또는 Alkalosis 로 尿量을 增加시켰을때  $C_{SD}$  와 關聯性을 가지며 이때에도  $C_{SD}$  는 恒常  $C_{Cr}$  보다 낮은 値을 나타냈다.

以上の 여러 證據로 보아 개의 Renal tubule 에 있어서 Sulfadiazine 의 Transport 는 단순한 Simple diffusion 에 依한 再吸收만 近位細尿管에서 일어나며 能動的인 輸送機轉은

介在되지 않는 것으로 思料된다. 이와같은 點은 家兔에 있어서는 大部分이 受動的인 再吸收와 同時에 極히 적은 부분이나마 能動的인 再吸收와 分泌가 共存하는 것으로 推定되었던 輸送機轉<sup>1)</sup>과는 差異가 있음을 알수 있다. 이와같이 同一 物質이 動物의 種類에 따라 腎內輸送이 相異한 點은 本 研究外에도 알려진 事例가 많다. 即 Uric acid 의 Renal tubular transport 이다. Uric acid 는 양서류<sup>29)</sup>, 파충류<sup>30)</sup> 및 鳥類<sup>31)</sup>에서는 細尿管에서 能動的으로 分泌됨을 확인할수 있었으나 사람이나 다른 포유동물에서는 Dalmatin dog<sup>23)</sup>를 제외하고는 大體로 세뇨관에서 再吸收되는 것으로 알려져 있다. 그러나 Guinea pig<sup>19)</sup>에서는 兩向性移動 (bidirectional transport)을 하는 것으로 알려져 있다. 또한 雜犬이나 家兔에 있어서는<sup>32)33)</sup> 尿酸을 大量 注入하거나 Osmotic diuresis 을 일으키면 分泌作用이 나타난다는 報告도 있었다.

## 結 論

Sulfadiazine 의 尿中排泄機轉을 Stop-flow 方法으로 追求하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1.  $U/P_{cr}$  에 對한  $U/P_{SD}$  의 比( $U/P_{SD}:U/P_{cr}$ )는 全 nephron 에 걸쳐 1.0以下이며 近位 細尿管에서 最下位을 나타냈다.
2.  $U/P_{SD}:U/P_{cr}$  는 probenecid 나 2.4-DNP 에 依하며 影響을 받지 않았으나  $NaHCO_3$  의 注加에 따라 有意性있는 增加를 보였다.
3. Probenecid 는 Alkalotic dog 에 있어서도 Stop-flow pattern 에 變化을 나타내지 않았다.
4.  $C_{SD}$  (sulfadiazine 의 clearance)는 Urine pH 와 尿量의 變化에 影響을 받음을 알수 있었다.

따라서 Sulfadiazine 의 尿中排泄機轉은 分泌나 再吸收를 包含한 能動的인 輸送이 아니고 近位細尿管에서 受動的으로 이루어지고 있음을 알 수 있었다.

## 文 獻

1. 高錫太, 鄭鍾南, 高玉鉉 : 藥劑學會誌 **2**, 18 (1972)
2. Malvin, R.B., Sullivan, L.P. and Wilde, W.S.; *Am. J. Physiol.* **194**, 135 (1958)
3. Phillips, R.A.; *In Peter and Van Slyke: Quantitative clinical Chemistry Vol. 2, methods, Williams & Willikins (Baltimore), (1943)*
4. Schreiner, G.; *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* **74**, 117, (1950)
5. Smith, H.W., Finkelstein, N., Aliminosa, L., Crawford, B., and Graber, M.; *J. Clin. Invest.* **24**, 288, (1945)
6. Toribara, T.Y., Terepka, A.R. and Lewey, P.A.; *J. Clin. Invest.* **36**, 738 (1957)
7. Richards, A.N., Westfall, B.B. and Bott, P.A.; *J. Biol. Chem.* **116**, 749 (1936)

8. 関丙甲 ; 全南醫大雜誌 **5**, 371 (1968)
9. Kook, Y.J. and Lotspeich, W.D.; *Am. J. Physiol.* **215**, 282 (1968)
10. Lehniger, A.L. and Watkins, L. L.; *Ann. Rev. Biochem.* **31**, 41 (1962)
11. Williams, W.M. and Huang, K.C.; *Am. J. Physiol.* **219**, 1468 (1970)
12. Schtzman, H.J., Windhager, E.E. and Solomon, A.K.; *Am. J. Physiol.* **194**, 125 (1958)
13. Pitts, R.F., Guurd, S.S., Kessler, R.H. and Hierholzer, K.; *Am. J. Physiol.* **195**: 570, (1961)
14. Schirmeister, J., Schmidt, L. and Söling, H.D.; *Arch. exp. Path. Pharmac.* **237**, 473 (1959)
15. Huang, K.C., Moore, K.B. and Campbell, P.C. Jr.; *Am. J. Physiol.* **199**, 5 (1960)
16. May, D.G. and Weiner, I.M.; *Am. J. Physiol* **218**, 430 (1970)
17. Mudge, G.H., McAlary; B. and Berndt, W.O.; *Am. J. Physiol.* **214**; 875, (1968)
18. Buzard, J.A., Bender, R.C., Nohle, E.G., Humphey, D.T. and Paul, M.F.; *Am. J. Physiol.* **202**, 1136, (1962)
19. Beyer, K.H., Russo, H.F., Tillson, E.K., Miller, A.K., Verwey, W.F. and Gass, S.R.; *Am. J. Physiol.* **166**, 625 (1951)
20. Kessler, R.H., Hierholzer, K. and Gurd, R.S.; *Am. J. Physiol.* **197**, 601, (1959)
21. Yu, T.F., Berger, L., Kupter, S. and Gutman, A.B.; *Am. J Physiol.* **199**, 1199 (1960)
22. Strickler, J.C. and Kessler, R.H.; *Am. J. Physiol.* **205**, 117 (1963)
23. Huang, K.C.; *J. Pharmacol. Expt. Therap.* **134**, 257 (1961)
24. Weiner, I.M., Washinton, J.A. II and Mudge, G.H.; *Johns Hopkins Hosp. Bull.* **106**, 333 (1961)
25. Weiner, I.M., Garlid, K.D., Romeo, J.A. and Mudge, C.H.; *Am. J. Physiol.* **200**, 393 (1961)
26. Weiner, I.M.; *Ann. Rev. Pharmacol.* **7**, 39 (1967)
27. Weiner, I.M. and Mudge, G.H.; *Am. J. Med.* **36**, 743 (1964)
28. Waddell, W.J. and Butler, T.C.; *J. Clin. Invest.* **36**, 1217, (1957)
29. Bordley, J. 3rd Richard, A.N.; *J. Bioi. Chem.* **101**, 193 (1933)
30. Marshall, E.K. Jr.; *Proc. Soo. Exp. Biol.* **29**, 971 (1931)
31. Berger, L., Yü, T.F., and Gutman, A.B.; *Am. J. Physiol* **198**, 575 (1960)
32. Lathem, W., Davis, B.B. and Rodnan, C.P.; *Am. J. Physiol.* **199**, 9 (1960)
33. Poulsen, H. and Praetorius, E.; *Acta pharmaco. et toxicol.* **10**, 371 (1954)