

5-Hydroxytryptamine(5-HT)이 개의 신장기능에 미치는 영향

고석태* · 나한광 · 최 인
조선대학교 약학대학 약물학교실

Effect of 5-Hydroxytryptamine(5-HT) on Renal Function in Dog.

Suk Tai KO*, Han Kwang NA and In CHOE

Dept. of Pharmacology, College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759. Korea.

(Received January 3, 1996; accepted February 14, 1996)

Abstract - 5-Hydroxytryptamine(5-HT, serotonin), when given into the vein, produced antidiuretic action accompanied with reduction of glomerular filtration(GFR), renal plasma flow(RPF), osmolar clearance(Cosm) and amounts of sodium or potassium excreted in urine(E_{Na} , E_K), with the augmented reabsorption rates of sodium and potassium in renal tubules. 5-HT, when infused into a renal artery, exhibited diuretic action accompanied with the augmented RPF and increased E_{Na} and E_K in only infused kidney. Antidiuretic action of 5-HT infused into the vein was not influenced by ketanserin, 5-HT₂ receptor blockade, given into a renal artery, vein or carotid artery, by methysergide, 5-HT₁ receptor blockade, given into a renal artery, whereas above antidiuretic action was inhibited by methysergide given into vein or carotid artery. Diuretic action of 5-HT infused into a renal artery in only experimental kidney was blocked by ketanserin injected into a renal artery, was not influenced by methysergide administered into a renal artery. Above results suggest that 5-hydroxytryptamine(5-HT) produced the antidiuretic action through central 5-HT₁ receptor and the diuretic action through 5-HT₂ receptor located in renal tubules of kidney.

Keywords □ 5-Hydroxytryptamine(5-HT, serotonin), diuretic action, antidiuretic action

5-Hydroxytryptamine(5-HT, serotonin)의 주기능의 하나는 뇌에서 tryptamine성(serotonin성)신경섬유의 화학전달물질(Dahlstrom 등, 1964; Aghajanian 등, 1978; Steinbusch 등, 1981; Cooper 등, 1986)으로써 역할을 하는 것이다. 그러나 혈소판, 장의 chrome 친화세포, 기타 내분비세포들에 존재하는 5-HT의 기능에 관하여는 아직 분명하지 않다. 중추신경계에서 5-HT 함유신경의 세포체는 거의 대부분 뇌간 봉선핵(raphe nucleis)에 위치한다. 내인성 5-HT가 관련되어 있는 기능중에는 동통의 인지, 수면, 체온과 혈압의 조절과 신경, 내분비조절에도 참여한다(Freeman 등, 1978; Woolley, 1962; Feldberg, 1968; Robinson, 1984). 5-HT의 신장기능에 관하여서는 흰쥐에서 항이뇨작용을 나타낸다고 보고 하였으나 동물의 종차가 있는 것으로 알려져 있다(Suh, 1966). 개에선 흰쥐처럼 항이뇨작용을 나타내며(Spina-

zzola 등, 1959; Blackmore, 1958) 그 메카니즘은 혈압강화에 의한다는 설(Spinazzola 등, 1959; Pickford, 1957) 세뇨관의 기능 변동설(Little 등, 1961) 또는 신내혈류분포의 변동설(Emanuel 등, 1959) 등이 있다. 가토에선 뇌실내에 투여하였을때 세뇨관에서의 Na⁺재흡수억제에 의하여 이뇨 및 Na⁺배설증가작용이 나타난다(Park, 1972). 가토에서 이런 작용은 선택성이 크지는 않으나 5-HT₁수용체 차단제로 알려진 methysergide에 의하여 억제되며(Min, 1986) 5-HT₂수용체 차단제인 ketanserin에 의해서 이뇨작용이 강화됨이 알려져 있다(Kim, 1988). 5-HT의 수용체는 단순하지 않고 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ 및 5-HT₄로 구분되며 더 나아가 5-HT₁ 수용체는 1A, 1B, 1C 및 1D 등의 여러 subtype으로 분류되어 있다(Bradley 등, 1986; Gothert 등, 1990). 가토의 신장기능에 대하여 중추의 tryptamine계에는 5-HT₁수용체를 통해서는 이뇨적으로, 5-HT₂수용체를 통해서는 항이뇨적으로 작용한다는 가설(Kook 등, 1988; Kook 등, 1990)이

* To whom correspondence should be addressed.

제시되기도 하였다. 그러나 신장내에서는 5-HT가 어떤 형의 수용체를 통하여 그 작용이 매개되는지에 대하여서는 분명하지 않다. 따라서 5-HT의 이노 메카니즘을 규명하기 위해 개를 실험동물로 하여 특이성은 약하지만 5-HT₁길항제인 methysergide와 5-HT₂에서 특이적으로 길항하는 것으로 알려진 길항제인 ketanserin(Leysen 등, 1981; Janssen, 1983; Gilman 등, 1991) 및 5-HT를 이용하여 본 실험을 시행하였다.

실험재료 및 방법

사용약물

약물은 5-hydroxytryptamine(5-HT) creatinine sulfate (Sigma, USA), methysergide maleate(RBI, USA), ketanserin tartrate(RBI, USA), creatinine anhydrous(Sigma, USA), P-aminohippuric acid(PAH, Sigma, USA), pentobarbital sodium(Entobar[®]한림제약) 등으로 methysergide maleate는 DMSO에 1 mg/ml로 용해시켜 사용하였고 pentobarbital sodium은 Entobar[®]주사제를 그대로, 기타 약물은 생리식염수에 용해시켜 사용하였다.

사용기기

Spectrophotometer(Coleman, USA), flamephotometer (Ciba-Corning, England), osmometer(Advanced, USA), peristaltic pump(Tokyo Rikakikai, Japan), infusion pump (Harvard, USA), physiography(Grass, USA), centrifuge (Kokusan, Japan) 등을 사용하였다.

실험동물

실험동물은 체중 8~15 Kg의 자웅잡견을 사용하였다.

실험방법

실험동물은 실험전일부터 단식시켰으나 물은 자유로이 취하도록 하였다. 마취는 pentobarbital sodium을 35.0 mg/kg, i.v.로 투여하였고 필요에 따라 실험중 추가 투여하였다. 마취된 개는 동물고정대에 배위로 고정하여 호흡을 용이하게 하기 위하여 기도내에 endotracheal tube를 넣어서 고정하고 주입액의 주입과 정맥내의 약물투여는 상지정맥을 이용하였으며 주입액의 주입은 peristaltic pump를 사용하였다. 집뇨는 고정된 개를 정중절개하여 양측수뇨관에 삽입고정한 polyethylene관을 통하여 하였다. 한쪽 신동맥내의 약물투여는 양측수뇨관에 삽입고정한 PE관을 따로 집뇨토록 하고 개를 측외위로 재고정하고 좌측절개하여 좌측 신동맥을 노출시킨 후 구상으로 구부린 23 gauge 주사침을 PE관으로 Harvard 주입 pump와 연결한 다음 신동맥내에 천자 삽입하여 18 ml/hr의 속도로 생리식염수를 계속 주입하여 주사침이 막히지 않도록 하였다. 약물투여는 약액과 교환하여 주입하거나 소형주사기로 PE관을 통하여 주사하였다. 한쪽의 경동맥내에 약물투여는 경부를 절개하여

경동맥(carotid artery)을 노출시킨 후 신동맥내에 약물을 주입할 때와 같이 Harvard pump에 연결된 구상으로 구부린 주사침을 경동맥내 천자하여 생리식염수를 주입하되 이때는 12 ml/hr의 속도로 하였다. Clearance (creatinine, PAH)는 일정한 혈중농도에 일시에 도달하도록 초회량을 투여한 후 곧이어 뇨중에 배설되는 만큼 주입액에 첨가하여 계속 주입하였으며 매 clearance중간에 고동맥에 heparine-saline으로 채워서 삽입 고정하여둔 PE관을 통하여 채혈하여 곧 원침한 다음 혈장을 분리하여 냉장고에 보관하였다가 뇨와 함께 분석에 사용하였다. Creatinine은 Phillips의 방법(Phillips, 1944), PAH는 Smith 등의 방법(Smith 등, 1945)에 의해 정량하였고 Na와 K은 flame photometer로 osmolarity는 osmometer로 측정하였다. 통계적 유의성의 검토는 대조치로부터의 변동을 Student's paired "t" test(Snedecor 등, 1980)로 하였다.

실험결과

정맥내 5-hydroxytryptamine(5-HT)의 신장작용

생리식염수 일정량을 개의 정맥내에 주입하여 뇨량이 일정하게 되었을 때 두번의 대조기를 거친 후 5-HT를 주입하면서 나타나는 신장기능의 변화를 관찰하여 대조기의 신장기능과 비교 검토하였다.

Table I은 5-HT를 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 의 속도로 개의 정맥내 주입한 실험 6례를 종합하여 통계처리한것이다. 5-HT 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 에 의하여 뇨량의 감소와 더불어 신장의 전기능의 저하현상이 나타났으나 신세뇨관에서 Na^+ 과 K^+ 의 재흡수율(R_{Na} , R_{K})은 증가하는 양상을 나타내었다.

Table II는 5-HT를 10.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 로 주입한 실험 6례를 종합하여 통계처리한것이다.

뇨량은 대조치 $3.23 \pm 0.20 \text{ ml}/\text{min}$ 에서 5-HT주입 개시후 10분간을 한 기(period)로 하여 첫번째 기에서 네번째기까지의 뇨량은 각각 1.37 ± 0.11 , 1.02 ± 0.08 , 1.30 ± 0.09 와 $1.35 \pm 0.08 \text{ ml}/\text{min}$ 로 감소하였으며 사구체여과율(GFR)은 $54.2 \pm 4.79 \text{ ml}/\text{min}$ 에 대하여 41.1 ± 3.25 , 42.0 ± 4.10 , 46.4 ± 4.00 과 $43.9 \pm 3.05 \text{ ml}/\text{min}$ 로 저하하였으나 신혈류량(RPF)은 전체적으로 감소의 경향을 나타내었으나 두번째기에서 만 유의성인 감소를 나타내었다. 삼투질제거율(Cosm)의 전반적인 유의성인 감소와 자유수제거율($\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$)의 두번째기에서 유의성인 증가를 나타내었다. 뇨중 Na^+ 배설량(E_{Na})은 $533.8 \pm 30.60 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 에서 215.4 ± 22.16 , 171.4 ± 18.72 , 216.5 ± 24.29 와 $226.5 \pm 25.55 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 로써 모두가 유의성인 감소를 나타냈으며 이때의 R_{Na} 는 $92.3 \pm 0.49\%$ 에 비하여 96.6 ± 0.63 , 97.3 ± 0.58 , 97.0 ± 0.65 와 $96.3 \pm 1.03\%$ 로 유의성인 증가를 나타내었다. 뇨중 K^+ 의 배설량(E_{K})과 R_{K} 는 E_{Na} 와 R_{Na} 의 양상과 유사함을 관찰하였으며 뇨중 K^+ 배설량

Table I. Effect of 5-hydroxytryptamine (5-HT) (3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) infused into a vein on renal function of dogs.

Parameters	Control	0~10	10~20	20~30 (min)
Vol (ml/min)	3.23 \pm 0.20	2.38 \pm 0.19*	2.40 \pm 0.19*	2.27 \pm 0.18*
GFR (ml/min)	54.2 \pm 4.79	48.1 \pm 4.31*	50.9 \pm 4.82*	51.0 \pm 4.41
RPF (ml/min)	119.6 \pm 8.47	107.9 \pm 6.94*	106.2 \pm 7.91*	111.0 \pm 7.10
Cosm (ml/min)	5.14 \pm 0.24	3.93 \pm 0.39*	4.01 \pm 0.37	3.67 \pm 0.38*
C _{H₂O} (ml/min)	-1.91 \pm 0.34	-1.55 \pm 0.20	-1.61 \pm 0.22	-1.60 \pm 0.18
E _{Na} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	533.8 \pm 30.60	405.7 \pm 36.26*	393.5 \pm 39.03*	381.8 \pm 38.74*
R _{Na} (%)	93.3 \pm 0.49	94.0 \pm 0.97	94.5 \pm 0.88	94.6 \pm 0.91
E _K ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	54.2 \pm 3.44	42.2 \pm 3.55*	45.3 \pm 3.90*	45.1 \pm 4.19*
R _K (%)	78.8 \pm 3.33	80.7 \pm 4.06*	80.5 \pm 4.40*	80.5 \pm 4.40*
K/Na (%)	10.2 \pm 1.18	10.2 \pm 1.50	11.3 \pm 1.56	11.3 \pm 1.56

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Abbreviation : Vol : Urine flow rate. GFR : Glomerular filtration rates calculated by creatinine clearance. RPF : Renal plasma flows calculated by ρ -aminohippuric acid clearance. Cosm and C_{H₂O} : Clearance of osmolar substance and free water, resp. E_{Na} and E_K : Amounts of sodium and potassium excreted in urine, resp. R_{Na} and R_K : Reabsorption rates of sodium and potassium in renal tubules, resp. Asterisks indicate the significant changes by comparing with corresponding control values ($p < 0.05$).

Table II. Effect of 5-hydroxytryptamine (5-HT) (10.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) infused into a vein on renal function of dogs.

Parameters	Control	0~10	10~20	20~30	30~40 (min)
Vol (ml/min)	3.23 \pm 0.20	1.37 \pm 0.11*	1.02 \pm 0.08*	1.30 \pm 0.09*	1.35 \pm 0.08*
GFR (ml/min)	54.2 \pm 4.79	41.1 \pm 3.25*	42.0 \pm 4.10*	46.4 \pm 4.00*	43.9 \pm 3.05*
RPF (ml/min)	119.6 \pm 16.93	111.3 \pm 8.07	103.7 \pm 10.28*	114.3 \pm 9.82	118.6 \pm 11.11
Cosm (ml/min)	5.14 \pm 0.24	2.49 \pm 0.14*	2.07 \pm 0.20*	2.49 \pm 0.28*	2.49 \pm 0.28*
C _{H₂O} (ml/min)	1.91 \pm 0.34	-1.12 \pm 0.09	-1.06 \pm 0.16*	-1.19 \pm 0.19	-1.14 \pm 0.20
E _{Na} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	533.8 \pm 30.60	215.4 \pm 22.16*	171.4 \pm 18.72*	216.5 \pm 24.29*	226.5 \pm 25.55*
R _{Na} (%)	92.3 \pm 0.49	96.6 \pm 0.63*	97.3 \pm 0.58*	97.0 \pm 0.65*	96.3 \pm 1.03*
E _K ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	54.2 \pm 3.44	28.3 \pm 3.15*	22.4 \pm 3.72*	26.3 \pm 3.72*	26.2 \pm 3.74*
R _K (%)	78.8 \pm 3.33	85.4 \pm 3.16*	88.5 \pm 3.97*	87.9 \pm 3.73*	84.9 \pm 5.51*
K/Na (%)	10.2 \pm 1.18	14.6 \pm 1.68*	14.4 \pm 1.39*	15.0 \pm 1.68*	14.6 \pm 1.72

*Mean \pm S.E. from 6 experiments. Legends are the same as in Table I.

과 Na⁺ 배설량의 비 K/Na의 10.2 \pm 1.18%에서 14.6 \pm 1.68, 14.4 \pm 1.39, 15.0 \pm 1.68과 1.46 \pm 1.72%로 유의성인 증가현상을 나타내었다.

한쪽 신동맥내 5-hydroxytryptamine(5-HT)의 신장작용

정맥내 5-HT의 항이노작용이 신장내에서의 직접작용인지 그렇지 않으면 내인성물질이나 신경을 통한 간접작용인지를 검토하기 위하여 한쪽 신동맥내에 5-HT를 주입하여 나타나는 주입신(실험신)의 기능변화를 다른쪽 신장(대조신)의 기능변화와 비교관찰하였다.

Table III은 한쪽 신동맥내에 5-HT를 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 로 주입한 실험 6례를 종합하여 평가한 것이다.뇨량을 관찰하면 실험신에서는 약간의 증가의 경향을 나타내었으나 그 증가율이 적어서 세번짜기를 제외하고는 통계적 유의성은 없었다. 그러나 대조신의뇨량은 별다른 변화가 없으나 마지막인 세번짜기에서 1.70 \pm 0.17 ml/min으로써 대조치 2.18 \pm 0.16

ml/min에 비하여 유의성인 감소현상을 나타내었다. 실험신에서의 신기능의 변화를 보면 GFR은 증가의 경향을 나타내었을 뿐이고 통계적 유의성은 없었으나 RPF는 마지막인 세번짜기에서 68.4 \pm 2.72 ml/min를 나타내었으며 이는 대조치 58.7 \pm 2.71 ml/min에 비하여 유의성인 증가현상을 나타내었다. 기타 다른 신장기능의 변화는 없었으나 E_{Na}는 두번짜기와 세번짜기에서 유의성인 증가를 나타내었으나 R_{Na}는 별다른 변화가 없었다.

Table IV는 5-HT를 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 를 한쪽 신동맥내 주입한 실험6례를 종합통계처리한것이다.뇨량을 관찰하면 실험신에선 유의성인 증가현상이 나타났으나 대조신에는 실험신과는 반대로 유의성인 감소현상이 나타났다.뇨량의 변화를 구체적으로 검토하면 실험신에서의 대조치 2.26 \pm 0.21 ml/min에서 후의 첫번째는 2.52 \pm 0.19 ml/min으로써 증가되는 경향을 나타내었으나 유의성은 없었고 두번짜기부터 네번

Table III. Effect of 5-hydroxytryptamine (5-HT) (0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) infused into a renal artery on renal function of dogs.

Parameters	Times	Control	0~10 10~20 20~30 (min)			
Vol (ml/min)	L	2.26 \pm 0.21	2.45 \pm 0.18	2.63 \pm 0.21	2.72 \pm 0.16*	
	R	2.18 \pm 0.16	2.00 \pm 0.08	2.00 \pm 0.15	1.70 \pm 0.17*	
GFR (ml/min)	L	24.8 \pm 0.79	24.8 \pm 0.74	26.9 \pm 0.67	26.5 \pm 0.40	
	R	25.8 \pm 0.79	24.8 \pm 0.82	25.7 \pm 0.10	24.9 \pm 0.33	
RPF(ml/min)	L	58.7 \pm 2.71	57.1 \pm 4.07	61.7 \pm 4.81	68.4 \pm 2.72*	
	R	56.3 \pm 2.93	56.1 \pm 3.44	56.2 \pm 2.39	56.7 \pm 3.36	
Cosm (ml/min)	L	2.95 \pm 0.18	2.71 \pm 0.22	2.83 \pm 0.25	2.70 \pm 0.40	
	R	2.65 \pm 0.12	2.38 \pm 0.06	2.47 \pm 0.02	2.29 \pm 0.08	
C _{H₂O} (ml/min)	L	-0.29 \pm 0.11	-0.26 \pm 0.20	-0.202 \pm 0.22	-0.19 \pm 0.05*	
	R	-0.47 \pm 0.19	-0.48 \pm 0.14	-0.47 \pm 0.13	-0.67 \pm 0.14	
E _{Na} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	L	297.3 \pm 27.49	300.9 \pm 16.82	328.1 \pm 20.42*	333.7 \pm 29.95*	
	R	289.9 \pm 19.88	257.7 \pm 9.39*	279.3 \pm 17.39	258.5 \pm 29.14*	
R _{Na} (%)	L	91.5 \pm 0.61	92.0 \pm 0.71	92.0 \pm 0.86	92.0 \pm 1.43	
	R	92.5 \pm 0.48	93.0 \pm 0.29	92.8 \pm 0.49	93.1 \pm 0.70	
E _K ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	L	41.7 \pm 1.50	39.3 \pm 2.90	42.2 \pm 3.85	41.4 \pm 6.78	
	R	36.9 \pm 1.94	34.9 \pm 2.44	35.9 \pm 3.14	36.4 \pm 5.29	
R _K (%)	L	66.2 \pm 1.67	68.4 \pm 1.53	68.8 \pm 2.24	68.0 \pm 4.78	
	R	71.1 \pm 2.12	71.6 \pm 2.52	72.0 \pm 2.56	70.8 \pm 3.95	
K/Na (%)	L	13.2 \pm 1.18	13.6 \pm 1.15	13.5 \pm 1.24	12.3 \pm 2.20	
	R	13.2 \pm 1.33	13.7 \pm 1.09	12.9 \pm 0.93	14.3 \pm 1.51	

Mean \pm S.E. from 6 experiments. L and R: Left(experimental) and right(control) kidney, resp. Legends are the same as in Table I.

Table IV. Effect of 5-hydroxytryptamine (5-HT) (1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) infused into a renal artery on renal function of dogs.

Parameters	Times	Control	0~10 10~20 20~30 30~40 (min)			
Vol (ml/min)	L	2.26 \pm 0.21	2.52 \pm 0.19	2.83 \pm 0.12*	2.87 \pm 0.15*	2.77 \pm 0.12*
	R	2.18 \pm 0.16	1.62 \pm 0.11*	1.65 \pm 0.18*	1.53 \pm 0.18*	1.50 \pm 0.15*
GFR (ml/min)	L	24.7 \pm 0.52	25.5 \pm 0.58	26.5 \pm 1.48	27.1 \pm 1.96	26.7 \pm 1.25
	R	25.8 \pm 0.79	24.9 \pm 0.33	25.7 \pm 0.47	25.4 \pm 0.23	26.8 \pm 0.52
RPF (ml/min)	L	58.7 \pm 2.71	68.4 \pm 2.72*	68.4 \pm 3.92*	68.6 \pm 7.21*	69.4 \pm 5.91*
	R	56.3 \pm 2.93	56.6 \pm 3.36	55.4 \pm 2.63	54.8 \pm 3.82	59.0 \pm 3.49
Cosm (ml/min)	L	2.95 \pm 0.18	2.70 \pm 0.40	2.99 \pm 0.31	3.20 \pm 0.39	3.13 \pm 0.31
	R	2.65 \pm 0.12	2.29 \pm 0.08	2.34 \pm 0.06	2.25 \pm 0.05	2.24 \pm 0.07
C _{H₂O} (ml/min)	L	-0.29 \pm 0.11	-1.19 \pm 0.05	-0.10 \pm 0.08	-0.34 \pm 0.10	-0.36 \pm 0.08
	R	-0.47 \pm 0.19	-0.67 \pm 0.14	-0.69 \pm 0.15	-0.71 \pm 0.14	-0.74 \pm 0.13
E _{Na} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	L	307.3 \pm 27.49	313.7 \pm 29.95	350.1 \pm 21.80	369.6 \pm 25.59*	357.1 \pm 19.98
	R	289.9 \pm 19.88	258.5 \pm 29.14	268.7 \pm 24.87	252.4 \pm 27.48*	258.6 \pm 22.43*
R _{Na} (%)	L	91.5 \pm 0.61	92.0 \pm 1.43*	91.4 \pm 0.69*	91.1 \pm 0.70	91.5 \pm 0.64
	R	92.5 \pm 0.48	93.1 \pm 0.70	93.1 \pm 0.62	93.4 \pm 0.57*	93.5 \pm 0.60*
E _K ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	L	41.7 \pm 1.50	41.4 \pm 3.89	46.7 \pm 2.54	47.3 \pm 2.01*	49.6 \pm 2.92*
	R	36.9 \pm 1.94	36.4 \pm 2.65	37.5 \pm 2.52	35.4 \pm 2.41	36.9 \pm 3.57
R _K (%)	L	66.2 \pm 1.67	68.0 \pm 4.78	64.4 \pm 2.89	64.7 \pm 2.55	64.1 \pm 1.79*
	R	71.1 \pm 2.12	70.8 \pm 3.95	70.6 \pm 4.18	72.3 \pm 3.54	72.2 \pm 3.15
K/Na (%)	L	13.2 \pm 1.18	15.0 \pm 2.20*	14.2 \pm 1.72*	14.7 \pm 1.92*	14.7 \pm 1.62*
	R	13.2 \pm 1.33	14.3 \pm 1.51	14.2 \pm 1.65	14.2 \pm 1.63	14.6 \pm 1.45

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Legends are the same as in Table I.

째기까지 각각 2.83 ± 0.12 , 2.87 ± 1.15 , 2.77 ± 0.12 ml/min로 증가하였으며 통계적 유의성도 있었다. 그러나 대조신에서는 첫번째기부터 네번째기까지의 뇨량이 각각 1.62 ± 0.11 , 1.65 ± 0.18 , 1.53 ± 0.18 과 1.50 ± 0.15 ml/min으로써 대조치 2.18 ± 0.16 ml/min에 비하여 유의있는 감소현상을 나타내었다. 뇨량이 증가한 실험신에서의 신장기능의 변화를 보면 GFR는 증가의 경향만 나타났을뿐이고 RPF는 58.7 ± 2.71 ml/min인 대조치에 비하여 68.4 ± 2.72 , 68.4 ± 3.92 , $68.6 \pm$

3.61 과 69.4 ± 5.91 ml/min로 증가하였을 뿐 아니라 통계적 유의성도 나타내었다. 또는 C_{H_2O} 가 별다른 변화가 없는데 반하여 Cosm는 증가의 경향을 나타내었고 E_{Na} 는 두번째기부터 증가하였으나 R_{Na} 는 감소의 경향만을 나타내었다. E_K 는 세번째기와 네번째기에서 증가하였다. 또는 R_K 는 E_K 의 증가에 반비례적으로 감소경향을 나타내었다.

5-Hydroxytryptamine(5-HT)의 신장작용에 대한 ketanserine의 영향

Table V. Effect of ketanserine (40.0 μ g/kg) injected into a renal artery on antidiuretic action of 5-hydroxytryptamine (5-HT) (10.0 μ g/kg/min) infused into vein in dogs.

Parameters	Times	Control	0~10	10~20	20~30	30~40 (min)
		Vol (ml/min)	L R	1.55 ± 0.15 1.30 ± 0.15	$0.85 \pm 0.33^*$ $0.75 \pm 0.27^*$	$0.90 \pm 0.30^*$ $0.77 \pm 0.30^*$
GFR (ml/min)	L R	24.5 ± 1.30 25.5 ± 1.58	$16.6 \pm 2.27^*$ $17.1 \pm 2.08^*$	25.6 ± 1.73 24.3 ± 0.84	26.6 ± 1.88 25.3 ± 0.94	26.8 ± 1.04 26.0 ± 1.02
RPF (ml/min)	L R	64.4 ± 3.82 64.4 ± 4.53	43.0 ± 3.38 46.4 ± 8.49	70.8 ± 4.75 72.8 ± 9.07	73.3 ± 5.95 76.3 ± 5.06	76.1 ± 4.05 72.4 ± 3.80
Cosm (ml/min)	L R	2.20 ± 0.21 1.97 ± 0.15	$1.00 \pm 0.25^*$ $0.95 \pm 0.23^*$	1.19 ± 0.30 1.07 ± 0.26	1.27 ± 0.27 1.22 ± 0.21	1.47 ± 0.27 1.34 ± 0.26
C_{H_2O} (ml/min)	L R	-0.65 ± 0.31 -0.67 ± 0.22	-0.15 ± 0.08 -0.20 ± 0.05	-0.26 ± 0.11 -0.30 ± 0.04	0.34 ± 0.13 -0.42 ± 0.08	-0.40 ± 0.16 -0.40 ± 0.09
E_{Na} ($\mu E_q/min$)	L R	216.0 ± 9.62 190.7 ± 7.91	$99.7 \pm 9.58^*$ $94.3 \pm 8.74^*$	$114.8 \pm 12.11^*$ $101.4 \pm 11.03^*$	$118.8 \pm 11.35^*$ $109.3 \pm 10.24^*$	$138.6 \pm 12.37^*$ $128.9 \pm 12.98^*$
R_{Na} (%)	L R	94.1 ± 0.41 95.0 ± 0.39	$96.3 \pm 0.63^*$ $96.5 \pm 0.65^*$	$97.0 \pm 1.00^*$ $97.2 \pm 0.97^*$	$96.9 \pm 0.99^*$ $97.0 \pm 0.92^*$	$96.4 \pm 1.13^*$ $96.5 \pm 1.17^*$
E_K ($\mu E_q/min$)	L R	24.6 ± 3.71 22.4 ± 2.38	$12.6 \pm 2.77^*$ $13.5 \pm 2.95^*$	$17.5 \pm 4.17^*$ $16.1 \pm 3.15^*$	$17.0 \pm 3.51^*$ $14.5 \pm 1.44^*$	$15.7 \pm 2.17^*$ $15.5 \pm 1.53^*$
R_K (%)	L R	80.6 ± 4.48 82.7 ± 3.22	$85.5 \pm 2.47^*$ $85.2 \pm 2.25^*$	$87.1 \pm 2.28^*$ $87.1 \pm 2.23^*$	$87.8 \pm 1.73^*$ $88.2 \pm 1.49^*$	$88.3 \pm 1.53^*$ $87.8 \pm 1.56^*$

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Legends are the same as in Table I and III.

Table VI. Effect of Ketanserine (500.0 μ g/kg) injected into a vein on antidiuretic action of 5-hydroxytryptamine (5-HT) (10.0 μ g/kg/min) infused into vein in dogs.

Parameters	Times	Control	0~10	10~20	20~30	30~40 (min)
		Vol (ml/min)		2.79 ± 0.10	$1.10 \pm 0.04^*$	$1.33 \pm 0.25^*$
GFR (ml/min)		56.9 ± 4.50	$45.1 \pm 5.35^*$	63.6 ± 3.37	59.1 ± 3.24	57.9 ± 3.82
RPF (ml/min)		150.8 ± 9.48	$130.6 \pm 10.09^*$	$139.0 \pm 7.94^*$	146.7 ± 9.92	140.8 ± 11.85
Cosm (ml/min)		4.70 ± 0.41	$2.29 \pm 0.23^*$	$2.93 \pm 0.47^*$	$2.74 \pm 0.45^*$	$2.81 \pm 0.35^*$
C_{H_2O} (ml/min)		-1.91 ± 0.31	-1.19 ± 0.20	-1.60 ± 0.22	$-0.50 \pm 0.66^*$	-1.49 ± 0.10
E_{Na} ($\mu E_q/min$)		387.6 ± 19.20	$182.8 \pm 17.09^*$	$219.7 \pm 21.19^*$	$213.8 \pm 20.00^*$	$229.4 \pm 18.67^*$
R_{Na} (%)		95.4 ± 0.17	$97.2 \pm 0.07^*$	$97.8 \pm 0.33^*$	$97.8 \pm 0.20^*$	$97.5 \pm 0.26^*$
E_K ($\mu E_q/min$)		48.3 ± 4.44	$26.7 \pm 3.09^*$	$37.4 \pm 3.33^*$	$31.1 \pm 2.88^*$	$26.1 \pm 1.92^*$
R_K (%)		83.1 ± 0.43	$88.1 \pm 0.04^*$	$88.7 \pm 1.52^*$	$90.2 \pm 0.91^*$	$91.4 \pm 0.75^*$
K/Na (%)		12.3 ± 0.56	14.4 ± 0.33	$17.6 \pm 0.35^*$	14.6 ± 0.02	11.7 ± 0.24

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Legends are the same as in Table I.

정맥내 5-Hydroxytryptamine(5-HT)은 항이뇨작용을 한쪽 신동맥내의 5-HT은 이뇨작용을 나타내었다. 이런 5-HT의 신장작용이 5-HT₂ 수용체 차단제로 알려진 ketanserin에 의하여 어떤 영향을 받는가를 관찰하였다.

Table V는 한쪽 신동맥내에 ketanserin을 40.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 로 투여한 개에서 5-HT을 10.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 으로 정맥내 주입하여

나타나는 신기능변화를 ketanserin을 투여하지 않은 신장의 기능변화를 비교검토한 실험6례를 종합하여 통계 처리한 것이다. Table V에서 나타난 바와 같이 ketanserin을 투여한 실험신(L)이나 ketanserin을 투여하지 않은 대조신에서 다같이 정맥내 5-HT에 의하여 뇨량의 감소현상이 나타났을 뿐아니라 뇨량의 감소율도 양쪽이 유사함을 확인할 수

Table VII. Effect of Ketanserin (100.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$) injected into a carotid artery on antidiuretic action of 5-hydroxytryptamine (5-HT) (10.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) infused into vein in dogs.

Parameters	Control	0~10	10~20	20~30	30~40	40~50 (min)
Vol (ml/min)	4.24 ± 0.22	2.28 ± 0.26*	2.35 ± 0.15*	2.45 ± 0.13*	2.68 ± 0.16*	3.35 ± 0.02
GFR (ml/min)	67.9 ± 4.80	61.7 ± 4.33*	60.5 ± 4.97*	71.2 ± 3.38	70.5 ± 4.47	76.4 ± 4.65
RPF (ml/min)	196.1 ± 12.63	187.1 ± 15.56	216.7 ± 13.09	210.1 ± 10.24	214.0 ± 11.06	274.3 ± 19.69
Cosm (ml/min)	6.26 ± 0.21	3.66 ± 0.11*	4.33 ± 0.24*	4.35 ± 0.16*	4.51 ± 0.11*	5.34 ± 0.30
C _{H₂O} (ml/min)	-2.02 ± 0.24	-1.38 ± 0.15*	-1.98 ± 0.38	-1.90 ± 0.28	-1.83 ± 0.27	-1.99 ± 0.32
E _{Na} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	541.1 ± 22.56	305.1 ± 25.98*	323.7 ± 7.76*	348.1 ± 3.25*	367.4 ± 10.19*	465.8 ± 11.78
R _{Na} (%)	94.2 ± 0.73	96.5 ± 0.53*	96.2 ± 0.40*	96.4 ± 0.40*	96.0 ± 0.58*	95.7 ± 0.33
E _K ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	64.3 ± 4.93	38.9 ± 0.91*	49.7 ± 1.79*	51.8 ± 2.03*	52.1 ± 1.11*	66.0 ± 4.24
R _K (%)	80.0 ± 1.76	86.8 ± 1.22*	83.1 ± 0.80	84.7 ± 1.02*	83.8 ± 1.64*	82.2 ± 0.66
K/Na (%)	11.8 ± 0.51	13.3 ± 0.83	15.5 ± 0.92*	14.9 ± 0.72*	14.3 ± 0.10*	14.1 ± 0.55

Mean ± S.E. from 6 experiments. Legends are the same as in Table I.

Table VIII. Effect of Ketanserin (50.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$) injected into a renal artery on diuretic action of 5-hydroxytryptamine (5-HT) (1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) infused into a renal artery in dogs.

Parameters	Control	0~10	10~20	20~30	30~40	40~50 (min)	
Vol (ml/min)	L	1.25 ± 0.25	0.85 ± 0.15*	1.30 ± 0.28	1.33 ± 0.32	1.30 ± 0.13	1.35 ± 0.31
	R	1.51 ± 0.17	1.33 ± 0.06	1.70 ± 0.15	1.88 ± 0.21	1.38 ± 0.05	1.70 ± 0.20
GFR (ml/min)	L	29.7 ± 1.10	28.0 ± 0.97	30.7 ± 0.64	34.2 ± 0.27	28.3 ± 2.94	33.2 ± 1.72
	R	24.3 ± 1.62	24.7 ± 2.83	26.0 ± 3.03	25.1 ± 2.81	21.9 ± 0.24	25.2 ± 1.55
RPF (ml/min)	L	82.4 ± 2.13	73.4 ± 0.73*	85.1 ± 4.18	87.4 ± 3.41	80.3 ± 4.78	85.0 ± 1.70
	R	83.1 ± 1.96	77.6 ± 3.20	84.0 ± 3.14	79.5 ± 1.79	63.1 ± 3.48	72.2 ± 1.79
Cosm (ml/min)	L	2.33 ± 0.23	1.65 ± 0.20*	2.47 ± 0.36	2.71 ± 0.25	2.12 ± 0.02	2.51 ± 0.29
	R	2.42 ± 0.11	2.28 ± 0.01	2.76 ± 0.08	2.77 ± 0.06	2.16 ± 0.14	2.56 ± 0.10
C _{H₂O} (ml/min)	L	-0.95 ± 0.03	-0.80 ± 0.06	-1.09 ± 0.07	-0.98 ± 0.07	-0.32 ± 0.08	-0.86 ± 0.02
	R	-0.91 ± 0.10	-0.95 ± 0.07	-1.06 ± 0.07	-0.90 ± 0.15	-0.79 ± 0.18	-0.86 ± 0.01
E _{Na} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	L	225.8 ± 14.16	118.7 ± 10.84*	191.3 ± 15.13	203.3 ± 14.90	207.4 ± 4.00	227.7 ± 10.19
	R	230.6 ± 15.62	191.2 ± 4.67	236.7 ± 9.73	233.6 ± 13.89	168.5 ± 4.77	235.3 ± 15.39
R _{Na} (%)	L	96.1 ± 0.61	97.3 ± 0.42*	96.5 ± 0.51	95.4 ± 0.62	94.8 ± 0.46	94.9 ± 0.15
	R	93.9 ± 0.61	94.4 ± 0.51	93.5 ± 0.51	93.0 ± 0.42	94.1 ± 0.09	93.4 ± 0.40
E _K ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	L	41.7 ± 1.61	30.6 ± 3.01*	44.6 ± 1.39	45.1 ± 1.60	44.2 ± 2.80	51.2 ± 0.49
	R	45.1 ± 2.58	41.5 ± 0.60	46.5 ± 0.47	45.9 ± 1.08	30.3 ± 0.91	41.8 ± 0.77
R _K (%)	L	71.9 ± 0.87	78.5 ± 1.42*	75.0 ± 0.33	73.6 ± 0.29	69.3 ± 0.77	68.7 ± 1.31
	R	57.8 ± 3.85	62.2 ± 4.82	59.8 ± 5.04	58.9 ± 5.46	67.8 ± 1.37	63.2 ± 3.91
K/Na (%)	L	26.4 ± 3.36	29.7 ± 2.88	27.4 ± 3.52	22.0 ± 2.72	21.0 ± 2.30	20.7 ± 1.42
	R	22.1 ± 2.21	21.9 ± 0.66	20.2 ± 1.10	18.5 ± 1.37	18.2 ± 1.06	18.2 ± 0.86

Mean ± S.E. from 6 experiments. Legends are the same as in Table I and III.

있었다. 이로써 ketanserin은 정맥내 5-HT의 항이뇨작용에 대하여 신장내에서 아무런 영향을 미치지 못하였음을 확인할 수 있었다.

Table VI은 ketanserin을 개의 정맥내에 500.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 로 투여하고 두번의 대조기후에 5-HT 10.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 로 정맥내에 주입하여 나타난 신기능의 변화를 관찰한 실험6례를 종합한것이다. Table VI에서 나타난 바와 같이 정맥내 5-HT의 항이뇨작용에 대하여 정맥내 ketanserin은 하등의 영향을 미치지 못하였다. 따라서 ketanserin을 투여하지 않은 실험에서와 같이 5-HT에 의하여 뚜렷한 뇨량 감소현상이 나타났으며 이때의 신기능변화도 ketanserin을 투여치 않은 실험에서와 유사하게 나타났다.

Table VII은 ketanserin 100.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 경동맥내 투여한 후 두번의 대조기후에 5-HT 10.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 로 정맥내 주입하여 나타난 신기능변화를 관찰한 실험6례를 종합하여 통계처리한 것이다. Table VII에서 나타난 바와 같이 경동맥내 ketanserin도 정맥내 5-HT의 항이뇨작용에 대하여 별다른 영향을 미치지 못하였으며 ketanserin을 투여하지 않은 실험군에서와 유사하여 뚜렷한 항이뇨작용과 더불어 신장기능의 변화를 나타내었다.

Table VIII은 한쪽 신동맥내 투여한 5-HT의 투여신에 한한 이뇨작용에 대한 신장내에서의 ketanserin영향을 관찰하기 위하여 5-HT 투여전에 ketanserin을 한쪽 신동맥내에 투여하고 두번의 대조기후에 5-HT를 주입한 실험6례를 종합한것이다. Table VIII에서 나타난 바와 같이 한쪽 신동맥내의 5-Hydroxytryptamine(5-HT)은 투여신에서 전혀 이뇨작용을 나타내지 않았고 오히려 5-Hydroxytryptamine(5-HT) 투여 첫번째기에서는 뇨량의 감소현상이 나타났을 뿐 아니라 이때의 신장기능이 전체적인 감소현상이 나타났다. 실험신(L)에서의 5-Hydroxytryptamine(5-HT)주입후, 첫번째기의 신기능변화를 검토하면 뇨량은 대조치 $1.25 \pm 0.25 \text{ ml}/\text{min}$ 에서 $0.85 \pm 0.15 \text{ ml}/\text{min}$ 로 감소하였고 이때의 신혈류량(RPF)은 $82.4 \pm 2.13 \text{ ml}/\text{min}$ 에서 $73.4 \pm 0.73 \text{ ml}/\text{min}$ 로, 삼투질 제거율(Cosm)은 $2.33 \pm 0.23 \text{ ml}/\text{min}$ 에서 $1.65 \pm 0.20 \text{ ml}/\text{min}$ 로 뇨중 Na과 K의 배설량(E_{Na} , E_K)는 각각 225.8 ± 14.16 와 $41.7 \pm 1.61 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 에서 118.7 ± 10.84 와 $30.6 \pm 3.01 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 로 감소하였다.

Fig. 1은 5-HT을 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 로 한쪽 신동맥내에 주입한 실험에서 나타나는 신장기능변화를 ketanserin의 처리군(Table VIII)과 처리하지 않은 군(Table IV) 사이의 차이를 백분율로 나타낸 것이다. Fig. 1에서 나타난 바와 같이 한쪽 신동맥내 주입한 5-HT의 이뇨작용은 ketanserin에 의하여 완전히 차단되었음을 관찰할 수 있었다.

5-Hydroxytryptamine(5-HT)의 신장작용에 대한 Methysergide의 영향

정맥내 5-HT은 항이뇨작용을, 한쪽신동맥내의 5-HT 주

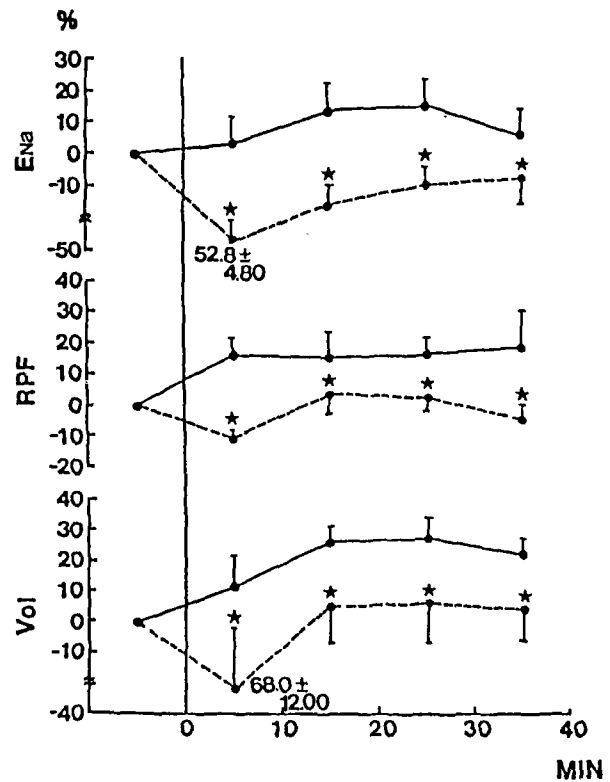


Fig 1. Percentage changes on influence of ketanserin injected into the same renal artery on diuretic action in only experimental kidney by 5-HT infused into a renal artery of dogs. Solid lines indicate the 5-HT alone and broken lines 5-HT action after ketanserin into experimental kidney. Data from Table IV and VIII. Asterisks mean the significant difference between two experimental groups ($p < 0.05$).

입신에서는 이뇨작용을 나타내었다. 이런 5-HT의 신장작용이 5-HT₁수용체차단제로 알려진 methysergide에 의하여 어떤 영향을 받는가를 검토하였다.

Table IX는 한쪽 신동맥내에 methysergide 80.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 투여한 개에서 5-HT를 정맥내에 주입하여 나타나는 methysergide투여신의 기능변화를 methysergide을 투여하지 않은 다른쪽 신장기능의 변화를 비교검토한 실험6례를 종합한 것이다. Table IX에서 나타난 바와 같이 methysergide 투여신(L)에서도 정맥내 5-HT에 의하여 대조신과 같은 비율로 뇨량의 감소현상이 나타났다. 이때 모든 신장기능의 변화는 양쪽 신장기능에 비슷하게 나타났음을 확인할 수 있었다. 이 결과는 신장내의 methysergide는 5-HT의 항이뇨작용에 별다른 영향을 미치지 못하였음을 나타낸 것이다.

Table X은 정맥내 methysergide 100.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 투여한 후 두번의 대조기후에 5-HT 10.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 를 정맥내 주입하여 나타나는 신장기능의 변화를 관찰한 실험 6례를 종합한 것이다.

Table X에서 나타난 바와 같이 정맥내 5-HT에 의하여 뇨량을 비롯한 신장기능의 변화를 관찰할 수 없었다. 뇨량

Table IX. Effect of Methysergide (80.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$) injected into a renal artery on antidiuretic action of 5-hydroxytryptamine (5-HT) (10.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) infused into vein in dogs.

Parameters	Times	Control	0~0	10~20	20~0	30~40 (min)
		Vol (ml/min)	L	1.98 \pm 0.13	1.30 \pm 0.04*	0.93 \pm 0.03*
	R	2.13 \pm 0.11	1.30 \pm 0.07*	1.00 \pm 0.07*	1.15 \pm 0.09*	1.35 \pm 0.13*
GFR (ml/min)	L	23.7 \pm 1.05	24.1 \pm 0.29	23.9 \pm 0.04	24.9 \pm 0.18	24.3 \pm 0.62
	R	28.8 \pm 0.57	28.7 \pm 0.66	29.0 \pm 0.60	26.2 \pm 0.42	29.6 \pm 0.55
RPF (ml/min)	L	68.5 \pm 3.55	70.4 \pm 1.55	74.4 \pm 1.62*	70.2 \pm 2.59*	70.4 \pm 2.17
	R	71.2 \pm 0.68	75.9 \pm 1.97	73.4 \pm 1.94*	76.2 \pm 0.33	76.8 \pm 1.41
Cosm (ml/min)	L	1.93 \pm 0.15	1.56 \pm 0.03	1.32 \pm 0.02	1.50 \pm 0.02	1.44 \pm 0.03
	R	2.18 \pm 0.14	1.69 \pm 0.01	1.51 \pm 0.01	1.43 \pm 0.13	1.75 \pm 0.05
C _{H₂O} (ml/min)	L	0.05 \pm 0.08	-0.26 \pm 0.06	-0.40 \pm 0.05	-0.45 \pm 0.05	-0.37 \pm 0.05
	R	-0.06 \pm 0.06	-0.39 \pm 0.08	-0.51 \pm 0.06	-0.48 \pm 0.08	-0.40 \pm 0.08
E _{Na} ($\mu\text{E}_q/\text{min}$)	L	173.7 \pm 9.12	137.4 \pm 2.90*	110.1 \pm 1.37*	124.0 \pm 0.11*	121.1 \pm 0.03*
	R	191.7 \pm 8.72	129.5 \pm 6.52*	104.6 \pm 2.81*	115.0 \pm 3.41*	131.3 \pm 1.74*
R _{Na} (%)	L	95.0 \pm 0.46	96.2 \pm 0.04	96.9 \pm 0.04	96.7 \pm 0.04*	97.8 \pm 0.58*
	R	95.6 \pm 0.35	97.0 \pm 0.07	97.6 \pm 0.05*	97.1 \pm 0.04*	97.1 \pm 0.09*
E _K ($\mu\text{E}_q/\text{min}$)	L	25.4 \pm 2.32	20.0 \pm 2.48	18.5 \pm 3.38*	19.0 \pm 3.78*	18.4 \pm 3.49*
	R	23.9 \pm 1.50	19.6 \pm 2.74*	19.8 \pm 3.94*	19.2 \pm 3.87*	19.1 \pm 3.58*
R _K (%)	L	78.5 \pm 0.93	83.2 \pm 2.26*	84.6 \pm 2.81*	85.0 \pm 2.94*	85.2 \pm 2.48
	R	83.2 \pm 1.32	86.0 \pm 2.23	85.9 \pm 3.01	85.0 \pm 3.20	87.4 \pm 2.19*
K/Na (%)	L	15.1 \pm 2.03	14.9 \pm 2.12	17.1 \pm 3.27	15.4 \pm 3.09	15.0 \pm 2.94
	R	13.0 \pm 2.17	16.3 \pm 2.94	19.9 \pm 4.27	17.6 \pm 3.89	14.9 \pm 2.94

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Legends are the same as in Table I and III.

Table X. Effect of methysergide (100.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$) injected into a vein on antidiuretic action of 5-hydroxytryptamine (5-HT) (10.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) infused into vein in dogs.

Parameters	Times	Control	0~10	10~20	20~30	30~40 (min)
		Vol (ml/min)		3.80 \pm 0.39	3.30 \pm 0.32	3.65 \pm 0.35
GFR (ml/min)		45.4 \pm 4.44	50.3 \pm 4.93	50.1 \pm 4.90	49.8 \pm 4.88	50.3 \pm 4.82
RPF (ml/min)		109.5 \pm 10.75	114.5 \pm 10.99	116.7 \pm 11.41*	119.9 \pm 11.80*	120.8 \pm 11.85*
Cosm (ml/min)		4.06 \pm 3.94	4.04 \pm 3.93	4.21 \pm 4.09	4.12 \pm 4.10	4.28 \pm 4.15
C _{H₂O} (ml/min)		0.04 \pm 0.01	-0.74 \pm 0.07	-0.56 \pm 0.06	-0.52 \pm 0.05	-0.58 \pm 0.06
E _{Na} ($\mu\text{E}_q/\text{min}$)		409.6 \pm 36.05	466.9 \pm 41.09*	457.7 \pm 40.28*	437.0 \pm 38.46	464.0 \pm 40.83*
R _{Na} (%)		94.0 \pm 0.50	94.6 \pm 0.51	93.9 \pm 0.49	94.2 \pm 0.53	94.5 \pm 0.49
E _K ($\mu\text{E}_q/\text{min}$)		40.2 \pm 3.42	47.9 \pm 4.08	47.5 \pm 4.05	45.0 \pm 3.83	45.5 \pm 3.87
R _K (%)		82.3 \pm 3.29	81.0 \pm 3.24	81.0 \pm 3.11	81.9 \pm 3.38	83.8 \pm 3.35
K/Na (%)		9.8 \pm 2.03	11.8 \pm 0.94	10.4 \pm 0.85	10.3 \pm 0.90	9.8 \pm 0.80

Mean \pm S.E. from 5 experiments. Legends are the same as in Table I.

의 경우 대조치 3.80 \pm 0.39 ml/min에서 5-HT 주입개시후 첫번째기부터 끝나는 네번째기까지 각각 3.30 \pm 0.32, 3.65 \pm 0.35, 3.60 \pm 0.35와 3.70 \pm 0.34 ml/min을 나타내어 약간의 감소 경향이였으나 유의성인 변화는 아니었다. RPF와 E_{Na}는 오히려 증가의 현상을 나타내었다. 특히 E_{Na}의 경우 대조치 409.6 \pm 36.05 $\mu\text{E}_q/\text{min}$ 에서 첫번째기부터 네번째기까

지 각각 466.9 \pm 41.09, 457.7 \pm 40.28, 437.0 \pm 38.46 및 464.0 \pm 40.83 $\mu\text{E}_q/\text{min}$ 로 증가하였으며 이는 세번째를 제외하고는 유의성인 증가 현상이었다.

Fig. 2는 methysergide를 정맥내 투여군과 그렇지 않은 군 사이의 정맥내 주입한 5-HT에 의한 신장기능의 변화를 백분율로 나타낸 것이다. Fig. 2에서 나타난바와 같이 정맥

내 5-HT의 항이뇨작용을 methysergide에 의하여 완전히 차단되었음을 확인할 수 있었다.

Table XI은 methysergide 50.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 경동맥내 투여한 후 5-HT를 5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 로 정맥내에 주입한 실험6례를 종합한 것이다.노량은 4.03 \pm 0.46 ml/min에서 주입후 다섯번의 기중에 마지막인 3.70 \pm 0.07 ml/min가 가장 적은 노량유출현상을 나타내었으나 이것도 통계적인 유의성은 없었다.

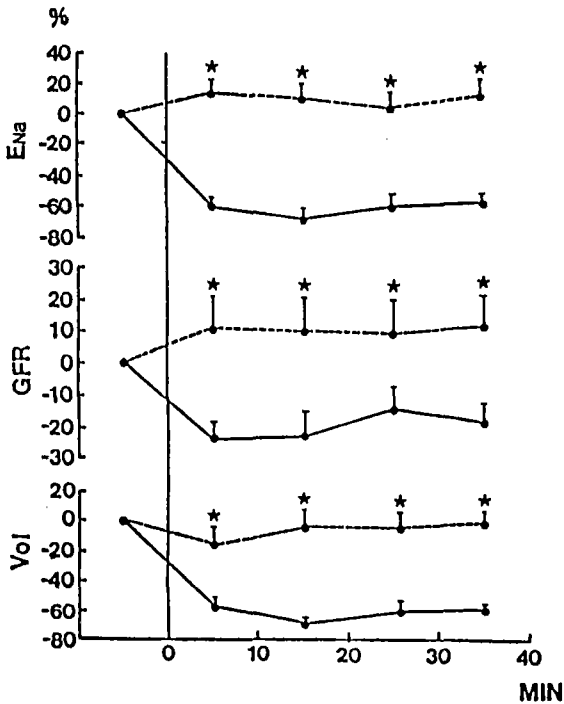


Fig 2. Percentage changes on influence of methysergide injected into vein on antidiuretic action by 5-HT infused into vein of dogs. Solid lines indicate the 5-HT alone and broken lines 5-HT action after methysergide into experimental kidney. Data from Table II and X. Asterisks mean the significant difference between two experimental groups ($p < 0.05$).

따라서 경동맥내의 methysergide는 정맥내 5-HT의 항이뇨작용을 억제하는 것으로 평가되었다. 이때의 5-HT에 의한 신기능 변화는 전혀 관찰할 수 없었다.

Table XII는 한쪽 신동맥내에 주입한 5-HT의 주입신에 한한 이뇨작용에 관여하고 신장내의 5-HT수용체 subtype을 규명하기 위하여 한쪽 신동맥내에 methysergide를 투여한 후 5-HT의 이뇨작용에 대한 영향을 관찰한 실험6례를 종합한 것이다. Table XII에서 나타난 바와 같이 methysergide는 5-HT의 이뇨작용에 아무런 영향을 미치지 않았다. 노량을 보면 실험신(L)에서의 대조치 2.05 \pm 0.22 ml/min에서 5-HT주입직후부터 노량은 2.15 \pm 0.24, 2.68 \pm 0.19, 2.73 \pm 0.16, 2.78 \pm 0.16과 2.65 \pm 0.13 ml/min으로 증가하였으며 실험이 끝나는 다섯번째까지 그 증가현상은 계속되었음을 관찰할 수 있었다. 또한 통계적 유의성을 나타내었다. 이때의 신기능변화는 5-HT 단독 투여실험(Table IV)에서 나타난 결과와 유사하였음을 확인할 수 있었다. 다시 말하면 E_{Na}만이 노량증가와 비례하여 증가되었다. 실험신에서 E_{Na}의 대조치 233.0 \pm 6.64 $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 에서 5-HT후 다섯번째까지 각각 223.1 \pm 16.29, 273.1 \pm 7.30, 271.4 \pm 6.71, 288.4 \pm 10.69와 263.7 \pm 8.88 $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 로 증가하였으며 이런 결과는 첫번째기를 제외하고는 다같이 유의성인 것이었다.

고 찰

5-Hydroxytryptamine(5-HT, serotonin)은 개의 정맥내에 투여시, 사구체여과율(GFR), 신혈류량(RPF), 삼투질제거율(Cosm)과 노중 Na⁺과 K⁺의 배설량(E_{Na}, E_K)의 감소와 신세뇨관에서의 Na⁺과 K⁺의 재흡수율(R_{Na}, R_K)의 증가를 수반한 항이뇨작용을 나타내었다. 5-HT은 한쪽 신동맥내 투여시, 투여신에 한하여 RPF의 증대와 E_{Na}, E_K의 증가를 동반한 이뇨작용을 나타내었다. 정맥내 5-HT의 항이뇨작용은 한쪽 신동맥내, 또는 정맥내 나아가 경동맥내 투여한 5-

Table XI. Effect of methysergide (50.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$) injected into a carotid artery on antidiuretic action of 5-hydroxytryptamine (5-HT) (5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) infused into a vein in dogs.

Parameters	Times	Control	0~10	10~20	20~30	30~40	40~50 (min)
Vol (ml/min)		4.03 \pm 0.46	4.03 \pm 0.52	3.85 \pm 0.31	3.73 \pm 0.06	3.80 \pm 0.05	3.70 \pm 0.07
GFR (ml/min)		64.8 \pm 2.77	64.8 \pm 1.20	66.7 \pm 1.55	63.7 \pm 2.17	66.0 \pm 1.19	73.3 \pm 0.06
RPF (ml/min)		176.0 \pm 7.31	177.2 \pm 17.51	180.7 \pm 9.84	175.6 \pm 2.39	171.1 \pm 6.17	177.7 \pm 12.25
Cosm (ml/min)		7.30 \pm 0.42	6.96 \pm 0.62	6.29 \pm 0.45	5.84 \pm 0.19	5.73 \pm 0.18	5.55 \pm 0.17
C ₁₂₀ (ml/min)		-2.48 \pm 0.05	-2.44 \pm 0.14	-2.44 \pm 0.10	-2.42 \pm 0.13	-2.43 \pm 0.13	-2.15 \pm 0.10
E _{Na} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)		575.7 \pm 41.16	590.8 \pm 52.14	581.4 \pm 35.75	494.3 \pm 16.76	480.5 \pm 16.54	471.9 \pm 10.97
R _{Na} (%)		93.7 \pm 0.19	94.0 \pm 0.42	94.8 \pm 0.24	94.7 \pm 0.35	94.3 \pm 0.26	94.9 \pm 0.11
E _K ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)		85.6 \pm 7.92	85.0 \pm 7.91	77.0 \pm 4.09	76.9 \pm 7.30	68.9 \pm 7.52	71.1 \pm 10.17
R _K (%)		72.8 \pm 3.75	73.1 \pm 2.94	76.6 \pm 1.77	76.3 \pm 1.48	79.4 \pm 1.92	80.6 \pm 2.79
K/Na (%)		14.3 \pm 2.23	14.4 \pm 2.78	13.2 \pm 1.85	15.4 \pm 2.13	14.3 \pm 2.19	15.1 \pm 2.64

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Legends are the same as in Table I.

Table XII. Effect of Methysergide (50.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$) injected into a renal artery on diuretic action of 5-Hydroxytryptamine (5-HT) (1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) infused into a renal artery in dogs.

Parameters	Times	Control	0~10	10~20	20~30	30~40	40~50 (min)
		Vol (ml/min)	L R	2.05 \pm 0.22 2.15 \pm 0.04	2.15 \pm 0.24 2.15 \pm 0.01	2.68 \pm 0.19* 2.38 \pm 0.01	2.73 \pm 0.16* 2.53 \pm 0.08
GFR (ml/min)	L R	24.5 \pm 1.29 26.5 \pm 1.99	21.7 \pm 0.22 25.7 \pm 1.59	24.1 \pm 1.00 25.4 \pm 1.31	26.3 \pm 0.37* 26.2 \pm 1.17	25.2 \pm 0.66 26.5 \pm 1.64	26.4 \pm 0.93* 26.6 \pm 1.62
RPF (ml/min)	L R	95.5 \pm 8.67 98.4 \pm 10.17	90.8 \pm 5.45 94.5 \pm 7.63	106.0 \pm 7.71* 100.0 \pm 8.35	101.3 \pm 5.52* 95.3 \pm 6.14	107.0 \pm 7.79* 105.9 \pm 8.99	104.9 \pm 8.15* 95.1 \pm 7.71
Cosm (ml/min)	L R	2.56 \pm 0.06 2.39 \pm 0.15	2.17 \pm 0.16 2.44 \pm 0.07	2.62 \pm 0.14 2.57 \pm 0.03	2.72 \pm 0.15 2.61 \pm 0.04	2.65 \pm 0.13 2.49 \pm 0.07	2.61 \pm 0.09 2.52 \pm 0.09
C _{H₂O} (ml/min)	L R	-0.21 \pm 0.20 -0.42 \pm 0.18	-0.22 \pm 0.08 -0.29 \pm 0.07	0.06 \pm 0.05 -0.20 \pm 0.02	0.06 \pm 0.01 -0.08 \pm 0.04	0.08 \pm 0.03 -0.11 \pm 0.01	0.26 \pm 0.14 -0.07 \pm 0.04
E _{Na} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	L R	233.7 \pm 6.64 238.0 \pm 5.96	223.1 \pm 16.29 226.2 \pm 0.86	273.1 \pm 7.30* 239.7 \pm 1.81	288.4 \pm 10.69* 249.9 \pm 1.57	271.4 \pm 6.71* 243.7 \pm 3.87	263.7 \pm 8.88* 248.5 \pm 2.70
R _{Na} (%)	L R	92.7 \pm 0.53 93.3 \pm 0.36	93.1 \pm 0.58 93.9 \pm 0.35	92.2 \pm 0.73 93.6 \pm 0.38	92.7 \pm 0.64 93.5 \pm 0.33	92.7 \pm 0.55 93.7 \pm 0.29	93.2 \pm 0.68 93.6 \pm 0.33
E _K ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	L R	26.5 \pm 2.79 23.9 \pm 1.56	23.7 \pm 2.90 25.3 \pm 1.37	30.4 \pm 2.28 28.5 \pm 1.19	34.4 \pm 2.43* 32.8 \pm 0.62	32.6 \pm 2.23* 29.9 \pm 0.47	35.3 \pm 1.70* 33.5 \pm 0.04
R _K (%)	L R	76.4 \pm 3.67 79.6 \pm 2.95	78.0 \pm 2.90 79.3 \pm 2.36	78.7 \pm 3.01 75.8 \pm 2.21	73.7 \pm 2.21* 74.4 \pm 1.61	73.7 \pm 2.46 76.6 \pm 1.81	72.7 \pm 2.25* 74.4 \pm 1.59
K/Na (%)	L R	10.3 \pm 0.93 11.6 \pm 1.02	10.3 \pm 0.55 11.2 \pm 0.65	11.1 \pm 0.24 11.9 \pm 0.41	11.9 \pm 0.05 13.1 \pm 0.17	11.9 \pm 0.24 12.3 \pm 0.39	13.5 \pm 0.26 13.3 \pm 0.16

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Legends are the same as in Table I and III.

HT₂ 수용체차단제인 ketanserin과 한쪽 신동맥내 투여한 5-HT₁ 수용체차단제인 methysergide에 의하여 하등의 영향을 받지 않았으나 정맥내 또는 경동맥내에 투여한 methysergide에 의하여 차단되었다. 한쪽 신동맥내 5-HT의 실험실에 한정된 이노작용은 한쪽 신동맥내 투여한 ketanserin에 의하여 차단되었으나 한쪽 신동맥내 methysergide에 의하여서는 영향을 받지 않았다. 이상의 결과로 보아 5-HT는 중추에서의 5-HT₁수용체를 통한 항이노작용과 신장내에서의 5-HT₂ 수용체를 통한 이노작용을 나타내는 것으로 사료된다. 5-Hydroxytryptamine(5-HT)은 guinea-pig의 회장을 수축시키는데 직접적으로 평활근세포를 흥분시키는 경우와 부교감신경말단에서 acetylcholine을 유리시켜 이차적으로 일으키는 경우가 있다. 전자의 경우 dibenzylamine에 의하여 차단되고 후자의 경우 morphine에 의하여 억제된다. 따라서 전자를 D-receptor, 후자를 M-receptor로 구분하였다 (Gaddum 등, 1957). 그후 [³H]-5-HT와 [³H]-spiperone의 결합효력을 기준으로 대뇌피질막에 2종류의 결합장소를 발견하였다. 전자와 잘 결합하는 장소를 5-HT₁, 후자와 잘 결합하는 장소를 5-HT₂수용체라 명명하였다(Peroutka, 1979). 나아가 5-HT agonist와 antagonist가 도입되어 5-HT₂와 D가 동일 receptor임이 알려졌으며 이 5-HT₂-receptor는

ketanserin에 의하여 특이적으로 차단된다고 알려졌다 (Leysen 등, 1981). 또한 5-HT₁은 특이성이 낮기는 하나 methiothepin이나 methysergide 등에 의하여 차단된다고 보고되었다(Janssen, 1983). 이후 5-HT수용체에 선택적인 효능제 혹은 길항제들의 발견과 5-HT반응에 관련된 다양한 신호전달체계에 대한 정보, 수용체 cloning으로부터 얻은 아미노산 배열 등을 기초로 하여 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ 및 5-HT₄ 등으로 대별하고 이중 5-HT₁는 다시 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} 등 5종류의 아형(subtype)로 분류되고 있다(정, 1994). M-receptor는 5-HT₁이나 5-HT₂에 속하지 않은 5-HT₃라고 명명하였으며 5-HT₃는 말초신경중 특히 구심성 통각신경과 장신경에 존재하는 것으로 알려져 있고 또한 중추신경에 존재함도 밝혀져 있다(Bradley 등, 1986; 정, 1994). 최근에는 이의 길항약인 ondasetron을 비롯한 zacopride, granisetron, tropisetron 등이 알려졌으며 이것들이 동물실험에서 항불안효과를 나타냄이 보고되어 있고(정, 1994), 또한 위장관평활근의 움직임을 촉진하는 약물인 metoclopramide, renzapride, cisapride등이 마우스의 소구신경에서 발견된 새로운 수용체에 선택적인 효능활성을 나타내고 있는 반면 5-HT₃수용체 효능제인 2-methyl-5-HT는 이 수용체에 대하여서는 효능활성이 거의 없다(정, 1994). 따

라서 이 새로운 형을 5-HT₂형 수용체로 분류하였으나 아직 이 수용체가 매개하는 생리현상이나 단백질구조 혹은 유전자 정보 등은 밝혀지지 않은 상태이다(Bradley 등, 1986; 정, 1994). Ketanserin은 quinazoline유도체(Leysen 등, 1981)로써 순수하고 강력한 5-HT₂수용체 차단제의 대표적 약물이며 5-HT₂에 대한 Ki value는 2.1 nM이나 5-HT₁이나 5-HT₃에는 전혀 결합하지 않으며(Janssen, 1983; Gilman 등, 1991; Van Neuten 등, 1981) methysergide는 5-HT₁에 대한 Ki value가 99 nM일뿐 아니라 특이성이 낮은 편이다(Janssen, 1983). 5-HT가 개의 정맥내에 투여하였을 때 항이뇨작용을 나타내는 것은 다른 보고(Suh, 1966)와 일치한 점이다. 이때의 메커니즘을 검토하면 신혈류역학적인 저하에 의한 RPF의 감소에 의한 GFR의 감소와 R_{Na}와 R_K의 증가에 따른 E_{Na}와 E_K의 감소에 기인된 것으로 사료되었다. 이런 항이뇨작용이 한쪽 신동맥내의 5-HT₂차단제인 ketanserin이나 5-HT₁차단제인 methysergide에 의하여 하등의 영향을 받지 않았다는 것은 신장내에는 ketanserin이나 methysergide가 작용하는 5-HT₂나 5-HT₁수용체가 없거나 정맥내 5-HT의 항이뇨작용이 ketanserin이나 methysergide에 영향을 받지 않는 다른 형의 수용체가 매개할 수도 있다. 그러나 추가실험없이 본실험만으로는 단정할 수는 없다. 더욱이 정맥내 5-HT의 항이뇨작용에는 5-HT₂수용체에는 관여하지 않는 것이 분명하다. 왜냐하면 5-HT₂차단제인 ketanserin을 정맥내 또는 경동맥내 투여에 의하여 5-HT의 항이뇨작용에는 별다른 영향을 미치지 못하였기 때문이다. 정맥내 5-HT의 항이뇨작용은 5-HT₁수용체를 통한 것이며 작용점이 중추라고 추정하는 것은 한쪽 신동맥내 투여한 methysergide에 영향을 받지 않았으나 정맥내 또는 경동맥내 투여한 methysergide에 의하여 차단되었기 때문이다. 약물을 정맥내 투여시 일부는 중추로 일부는 신장에 유입될 것이다. 그런데도 5-HT₁의 항이뇨작용점이 중추의 5-HT₁이라고 보는 것은 한쪽 신동맥내의 methysergide에는 영향이 없고 정맥내 methysergide에 의하여 차단되었을 뿐 아니라 경동맥내의 methysergide에는 정맥내 투여량보다 훨씬 적은 양이었는데도 5-HT의 항이뇨작용이 뚜렷한 차단이 있었기 때문이다. 한편 한쪽 신동맥내 주입한 5-HT는 주입신에 한한 이뇨작용을 나타냈으며 이때의 작용기전은 E_{Na}와 E_K의 증가에 기인되는 것으로 사료되었다. 이 이뇨작용에 대하여 관여하는 수용체 아형을 확인하기 위하여 먼저 5-HT₂차단제인 ketanserin을 한쪽 동맥내 투여하고 두번의 대조기후에 같은 동맥내에 5-HT를 주입하면서 대조신의 기능변화와 비교관찰한 결과 5-HT의 주입신에 한정된 이뇨작용이 완전히 차단되었다. 이는 신장내에 ketanserin에 의하여 영향을 받는 수용체, 다시 말하면 5-HT₂수용체가 존재하며 이 수용체를 매개로 5-HT가 이뇨작용을 나타내는 것으로 사료되는 것이다. 나아가 5-HT의 신동맥내 이뇨작

용과 methysergide와의 관계이다. ketanserin과 동일한 방법으로 시행한 실험에서 5-HT의 신동맥내 주입시의 이뇨작용에 methysergide는 별다른 영향을 미치지 못하였다. 따라서 신장내에는 methysergide에 의하여 영향을 받는 5-HT₁의 존재의 가능성은 극히 희박하다고 사료되었으며 혹 methysergide에 영향을 받는 수용체(5-HT₁)가 존재한다 하여도 이뇨작용이나 항이뇨작용같은 신장기능에는 영향을 미치지 못하는 것으로 평가할 수 밖에 없다. 이런 결과들은 동물의 종차인지 실험방법의 차이인지 또는 다른 원인에 의한 것인지 알 수 없다. 가토에서 중추성 tryptamine계에서는 5-HT₁ 수용체를 통하여서는 이뇨적으로, 5-HT₂를 통하여서는 항이뇨작용을 나타낸다는 가설(Kook 등, 1988; Kook 등, 1990)과는 다른 결과라고 사료되었다.

결론

5-Hydroxytryptamine(5-HT, serotonin)은 개의 정맥내에 투여시, 사구체여과율(GFR), 신혈류량(RPF), 삼투질제거율(Cosm)과 뇨중 Na과 K의 배설량(E_{Na}, E_K)의 감소와 신세뇨관에서의 Na⁺과 K⁺의 재흡수율(R_{Na}, R_K)의 증가를 수반한 항이뇨작용을 나타내었다. 5-HT은 한쪽 신동맥내 투여시, 투여신에 한하여 RPF의 증대와 E_{Na}, E_K의 증가를 동반한 이뇨작용을 나타내었다. 정맥내 5-HT의 항이뇨작용은 한쪽 신동맥내, 또는 정맥내 나아가 경동맥내 투여한 5-HT₂수용체 차단제인 ketanserin과 한쪽 신동맥내 투여한 5-HT₁수용체 차단제인 methysergide에 의하여 하등의 영향을 받지 않았으나 정맥내 또는 경동맥내 투여한 methysergide에 의하여 차단되었다. 한쪽 신동맥내 5-HT의 실험신에 한한 이뇨작용은 한쪽 신동맥내 투여한 ketanserin에 의하여 차단되었으나 한쪽 신동맥내 투여한 methysergide에 의하여서는 영향을 받지 않았다. 이상의 결과로 보아 5-HT은 중추에서의 5-HT₁수용체를 통한 항이뇨작용과 신장내에서의 5-HT₂수용체를 통한 이뇨작용을 나타내는 것으로 사료된다.

참고문헌

- Aghajanian, G. K. and Wang, R. Y. (1978). Physiology and pharmacology of central serotonergic neurons. In: Psychopharmacology-A Generation of Progress, edited by Lipton, M. A., DiMascio, A. and Killam, K. F.: Raven Press(New York), pp. 171-184.
- Blackmore, W. P. (1958). Effect of serotonin on renal hemodynamics and sodium excretion in the dog. *Am. J. Physiol.*, **193**, 639-645.
- Bradley, P. B., Engel, G., Feniuk, W., Fozard, J. R., Humphrey, P. P. A., Middlemiss, S. N., Mylecharance, E. J., Richardson, B. P. and Saxena, P. R. (1986). Proposals for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine. *Neuropharmacol.*, **25**, 563-576.

- 정성현 (1994) 신경전달물질과 치료제. 신일상사. 서울, pp. 107-108.
- Cooper, J. R., Bloom, F. E. and Roth, R. H. (1986) *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, Oxford Univ. Press. 5th ed. pp.315-340.
- Dahlstrom, A and Fuxe, K. (1964) Evidence for the existence of monoamine containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol. Scand.* **232**, Suppl., **62**, 1-55.
- Emanuel, D. A., Scott, J., Collins, R. and Haddy, F. J. (1959). Local effects of serotonin on renal vascular resistance and urine flow rate. *Am. J. Physiol.*, **196**, 1122-1128.
- Feldberg, W. (1968) The monoamines of the hypothalamus as mediators of temperature responses. In, *Recent Advances in Pharmacology*, 4th ed. edited by Robson, J. M. and Stacey, R. S., J. & A. Churchill, Ltd., London. pp.349-397.
- Freeman, D. X. and Halaris, A. (1978). Monoamines and the biochemical mode of action of LSD at synapses. In, *Psychopharmacology-A Generation of Progress*, edited by Lipton, M. A., DiMascio, A. and Killman, K. F.: Raven Press(New York), pp.347-360.
- Gaddum, J. H. and Picarelli, Z. P. (1957). Two kinds of tryptamine receptor, *Brist. J. Pharmacol.*, **12**, 323-328.
- Gilman, A. G., Rall, T., Nies, A. S. and Tayler, P. (1991). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th edited, Pergamon Press, Inc., Singapore. pp.595-596.
- Gothert, M. and Schlicker, E. (1990). Identification clarification of 5-HT₁ receptor subtypes. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **15**(Suppl. 7), S1-S7.
- Hartig, P. R. (1989). Molecular biology of 5-HT receptors, *Trends Pharmacol. Sci.*, **10**, 64-69.
- Janssen, P. A. J. (1983). 5-HT₂ receptor blockade to study serotonin-induced pathology. *Trends Pharmacol. Sci.*, **4**, 198-206.
- Kim, Y. N. (1988). Influence of ketanserin on the tryptaminergic regulation of rabbit renal function. Doctors Dissertation, Department of Pharmacology Faculty of Medicine, Chonnam Graduate School.
- Kook, Y. J., Kim, K. K., Min, J. S., Lim, Y. C. and Kook, H. (1988). Studies of tryptaminergic regulation of rabbit renal function. *Chonnam J. Med. Sci.*, **1**, 139-147.
- Kook, Y. J., Kim, K. K., Kim, Y. N., Lim, Y. C. and Kook, H. (1990). Influence of intracerebroventricular ketanserin on rabbit renal function. *Kor. J. Pharmacol.*, **26**, 153-160.
- Leysen, J. E., Niemegeers, C. J. E., Van Nueten, J. M. and Laduron, P. M. (1981). [3H]-Ketanserin(R41468), a selective 3H-ligand for serotonin 2 receptor binding sites; Binding properties, brain distribution, and functional role. *Mol. Pharmacol.*, **21**, 301-314.
- Leysen, J. E., Niemegeers, C. J. E., Van Nueten, J. M. and Laduron, P. M. (1981). [3H]-Ketanserin(R41468), a selective 3H-ligand for serotonin 2-receptor binding site; Binding properties, brain distribution and functional role. *Mol. Pharmacol.*, **21**, 301-314.
- Little, J. M., Angell, E. A., Huffman, W. and Brooks, W. (1961). The effect of 5-hydroxytryptamine(serotonin) on renal hemodynamics, water and electrolyte excretion, *J. Pharmacol.*, **131**, 44-52.
- Min, J. S. (1986). Studies on the regulation of renal function by the central tryptaminergic system in the rabbit. Doctors Dissertation, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chonnam Univ. Graduate School.
- Park, I. K. (1972). Influence of intraventricular 5-hydroxytryptamine on renal function of the rabbit. *Chonnam Med. J.*, **9**, 33-42.
- Peroutka, S. J. and Snyder, S. H. (1979). Multiple serotonin receptors; Differential binding of 3H-serotonin, 5H-lysergic acid diethylamide and 3H-spiroperidol. *Mol. Pharmacol.*, **16**, 687-699.
- Phillips, R. A. (1944). Analytical method of creatinine. In, *Quantitative clinical chemistry*, vol.2, Methods edited by J. P. Peters and D. B. Van Slyke, Williams & Wilkins, New York.
- Pickford, M. In "5-Hydroxytryptamine", edited by G. P. Lewis (Pergamon Press, London, 1957) p. 109.
- Robinson, S. E. (1984). Serotonergic-Cholinergic interactions in blood pressure control in rat. *Fed. Proc.*, **43**, 21-24.
- Smith, H. W., Finkelstein, N., Aliminosa, L., Crawford, B. and Graber, B. (1945). The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. *J. clin. Invest.*, **24**, 388-404.
- Snedecor, G. W. and Cochran, W. G. (1980). *Statistical Methods*, Iowa State Univ. 7th ed.
- Spinazzola, A. J. and Sherod, T. R. (1959). The effect of serotonin (5-Hydroxytryptamine) on renal hemodynamics. *J. Pharmacol.*, **119**, 114-120.
- Steinbusch, H. W. M. (1981). Distribution of serotonin-immunoreactivity in the central nervous system of the rat cell bodies and terminals. *Neurosci.*, **6**, 557-618.
- Suh, B. C. (1966). Action of serotonin on the renal function in the dog. *The Korean J. Pharmacol.*, **2**, 13-16.
- Van Neuten, J. M., Janssen, P. A. J., Van Beek, J., Xhonneux, R., Verbeuren, T. J. and Vanhoutte, P. M. (1981). Vascular Effects of ketanserin(R41468), a novel antagonist of 5-HT₂ serotonergic receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **218**, 217-230.
- Wooley, D. W. (1962). *The Biochemical Basis of Psychosis: or, The Serotonin Hypothesis about Mental Illness*, John Wiley & Sons. Inc. New York.