

멜라토닌이 랫트에서 심박수에 미치는 영향

심소연 · 신세린 · 김진상*

전북대학교 생체안전성연구소
(2001년 10월 5일 게재승인)

Effects of melatonin on heart rate in rats

So-yeon Shim, Se-rin Shin, Jin-shang Kim

Bio-Safety Research Institute, Chonbuk National University

(Accepted October 5, 2001)

Abstract : Evidence from the last 10 years have been suggested that melatonin mainly produce a depressant effect on the cardiac system, but we found an activating effect of melatonin on heart rate in this research. To determine the hypothesis that melatonin has dual effects on physiological behaviour of cardiac system, we investigated the effects of melatonin on heart rate in isolated rat atria and anesthetized rats.

Regardless of concentration, melatonin produced bradycardia in the 84 cases of 148 experiments (57 %) and tachycardia in the 64 cases of 148 experiments (43 %). And in atrium, melatonin produced a decrease automaticity in 52 cases of 86 experiments (60 %) and increase automaticity in 40 % (34/86 cases). Also, these effects are not significant relationship with concentration of melatonin. The melatonin-induced bradycardia *in vivo* was inhibited by pretreatment of atropine or bilateral cervical vagotomy. Also, in isolated atrium the melatonin-induced decrease in automaticity was inhibited by pretreatment of atropine. These melatonin-induced responses were potentiated by pretreatment of propranolol. The melatonin-induced tachycardia *in vivo* was inhibited by pretreatment of propranolol, nifedipine or bilateral cervical vagotomy, but not by pretreatment of atropine. The melatonin-induced increase in automaticity in isolated atrium was converted to decrease in automaticity by pretreatment of propranolol. In addition, the change in heart rate caused by adrenoceptor agonists was inhibited by pretreatment of melatonin.

These results indicate that melatonin-induced bradycardia may be related to a muscarinic receptor activation and melatonin-induced tachycardia may be related to a β -adrenoceptor stimulation.

Key Words : melatonin, heart rate, bradycardia, tachycardia, muscarinic receptor, β -adrenoceptor.

서 론

멜라토닌은 송과선에서 생성되는 호르몬으로 포유류의 번식, 체온조절, 동면과 같은 계절주기 조절, 조류 및 파충류의 일주기 조절 및 명암 반응에 관여한다고 보고되었다^{1,2}. 또한 뇌-혈관 장벽을 비롯한 세포막에 높은 투과성을 보여 생체내에서 산화성 물질로부터 막지질 과산화에 대한 항산화 효과가 있다는 것이 잘 알려져 있다³. 또한 최근 심

혈관계^{4,5}, 면역계⁶ 및 신경 호르몬계⁷ 등에서도 중요한 역할을 담당한다는 것이 밝혀지고 있다.

멜라토닌의 심맥관계에 대한 영향은 정상 랫트^{8,9}, 송과체를 제거한 랫트¹⁰⁻¹² 그리고 자연발생적 고혈압 랫트¹³에서 혈압을 감소시키며, 정상 랫트에서 송과체 제거시 고혈압이 유발되는데^{4,5,13}, 멜라토닌을 급여했을 때 이 고혈압 효과가 역전되었다는 보고¹² 등이 있다. 또한 정상 및 고혈압 쥐와 개코원숭이에서 멜라토닌의 투여는 심박수를 감소시킨다고

이 논문은 2001년도 전북대학교 생체안전성연구소 학술연구비의 일부지원으로 이루어졌음(CNU-BSRI No. 2001-09)

* Corresponding author : Jin-shang Kim, Department of Pharmacology, College of Veterinary Medicine, Chonbuk National University, Chonju 561-756, Republic of Korea. Fax : (82) (63) 270-2554

보고¹³⁻¹⁵되었다. 이처럼 동물의 심혈관계 기능에 대한 멜라토닌의 영향은 항고혈압 작용 및 심박수 감소 효과 등을 포함한 억제 작용만이 보고되어져 왔다.

생체내에서 심박수 조절은 체내의 호흡, 소화, 체온 등의 여러 요인이 있지만, 주요 조절은 교감 및 부교감 신경 등의 자율 신경계에 의해 이루어진다¹⁶고 알려져 있다. 심근세포에 분포된 β -adrenoceptor 활성은 심박수를 증가¹⁷시키는 반면, muscarinic 수용체 활성은 심박수를 감소^{18,19}시킨다. 이 두 신경계가 동시에 활성화되면 미주신경의 효과가 지배적이다. 또한 혈압²⁰, 폐환기량²¹, 심방의 압력²² 및 심실의 압력²³ 등의 변화에 대해 반사적으로 심박수를 조절하는 압 수용체, 화학 수용체, 심방 수용체 및 심실 수용체 등의 반사기전이 존재한다.

지금까지 멜라토닌의 심장에 대한 억제적 효과는 잘 알려져 왔으나 멜라토닌의 심장에 대한 흥분 효과는 알려져 있지 않았다. 우리는 멜라토닌이 심장에 특히 심박수에 억제 효과 뿐만 아니라 흥분 효과도 동시에 가지고 있음을 관찰하여 이들 두 가지 상반된 효과 및 그 작용 기전을 밝히고자 하였다.

재료 및 방법

심박수 측정 : 랫트 (Sprague-Dawley, 200~250 g)를 urethane으로 마취하고, 체온 유지를 위해 hot plate에 고정한 후 기도 유지를 위해 기관에 catheter를 삽입 후 고정하고 ventilator로 호흡을 유지하였다. 혈관내 약물을 투여하기 위해 왼쪽 경정맥에 cannula를 삽입 고정하였고, 심박수 측정을 위해 대퇴동맥에 cannula를 삽입 고정하고 physiograph를 연결하였다.

심방 자율성 측정 : 랫트에서 심장을 적출하여 혈액을 제거한 후 sinoatrial node (SA node)가 손상되지 않도록 심방을 분리하였다. 이를 영양액 (137 NaCl, 5.4 KCl, 1.8 CaCl₂, 1.1 MgCl₂, 0.45 NaH₂PO₄, 5 glucose, 11.9 mM NaHCO₃, 95 % O₂ : 5 % CO₂, pH 7.4)에 관류되고 있는 tissue chamber에 넣고 tension transducer에 연결한 후 안정이 되면 실험을 실시하였다. 약물은 관류액내 직접 첨가하여 적정 농도가 되도록 하였다.

기기, 약물 및 통계 처리 : Recording system (Gould), tension transducer (Cambridge), circulator (Jeio Tech), stereozoom microscope (Olympus), vibration isolation table (Harvard), peristaltic pump (Vision), rodent ventilator (Harvard), physiographe (Narco) 등을 이용하였다. Propranolol, phenylephrine, nifedipine, epinephrine, isoproterenol 및 atropine은 Sigma Co.로

부터, 멜라토닌은 ICN으로부터 구입하여 사용하였다. 실험 성적은 mean \pm SEM으로 나타내었고 각 군간의 유의성은 Student's t-test에 의해 검정하였다.

결 과

생체에서 멜라토닌의 의한 심박수 감소 및 증가 효과

과 : 멜라토닌을 경정맥으로 0.002~10 mg/kg을 각각 투여했을 때 전체 148 실험 중 84 예 (57 %)에서 심박수 감소가 관찰되었고 64 예 (43 %)에서 심박수 증가가 관찰되었다. 이들 중 0.002, 0.02, 0.2 및 2 mg/kg의 멜라토닌에 의한 심박수가 각각 -3.7 ± 0.4 , -4.3 ± 0.7 , -3.8 ± 0.6 및 -5.8 ± 0.7 % 감소하였고 (Fig 1A), 0.002, 0.02, 0.2, 2 및 10 mg/kg의 멜라토닌 투여에 의하여 심박수가 각각 $+4.4 \pm 1.2$, $+7.3 \pm 1.0$, $+9.5 \pm 5.0$, $+5.1 \pm 0.8$ 및 $+5.7 \pm 0.8$ % 증가하였다 (Fig 1B).

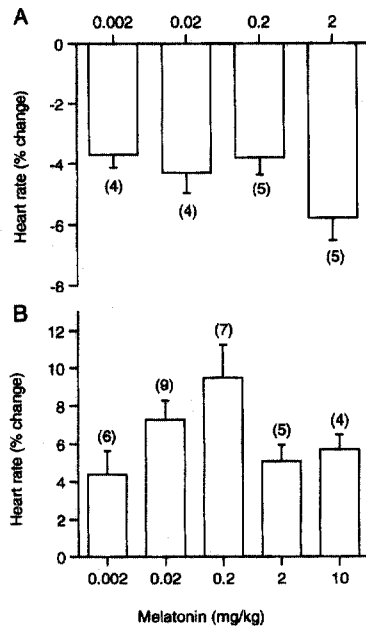


Fig 1. The effects of melatonin, i.v., on heart rate in anesthetized rats. Melatonin produced a decrease (A) and an increase (B) in heart rate. Data are means \pm SEM. Numbers in parentheses indicate number of experiments.

분리 심방에서 멜라토닌의 자율성 감소 또는 증가 효과

과 : 정상적으로 관류되고 있는 영양액내 멜라토닌은 존재하지 않았으며 이때의 심방의 자율성을 기준으로 하여 영양액내 멜라토닌을 0.1, 10 및 100 μ M으로 적정하여 관류시켰을 때 전체 실험 86 실험 중 52 예 (60 %)에서 자율성이 감소하였고 34 예 (40 %)에서 증가하였다. 이들 중 자율성 감소 정도는 각각 -4.7 ± 0.4 , -2.6 ± 0.7 및 -5.1 ± 0.3 %

었다 (Fig 2A). 한편 영양액내 멜라토닌을 상기와 같은 적정농도를 관류시켰을 때 자율성이 각각 $+1.7 \pm 0.3$, $+2.7 \pm 0.3$ 및 $+3.4 \pm 0.2$ % 증가되었다 (Fig 2B). 이와 같은 자율성 변동은 생체 내에서 심박수 변동과 유사하고 객체에 따라 상반된 반응을 보였다.

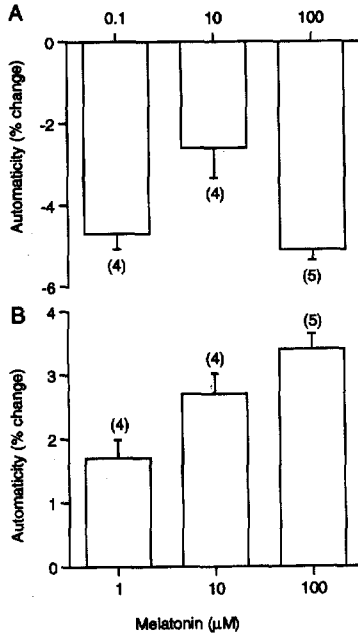


Fig 2. The effects of melatonin, on automaticity in isolated atria. Melatonin produced a decrease (A) and an increase (B) in automaticity. Data are means \pm SEM. Numbers in parentheses indicate number of experiments.

미주신경 절단, muscarinic 및 β -adrenergic 수용체 차단제가 멜라토닌에 의한 심박수 및 심방 자율성 감소에 미치는 영향 : Fig 1에서는 멜라토닌에 의한 심박수 및 심방 자율성 감소 효과가 muscarinic 수용체를 경유하는지 β -adrenoceptor를 경유하는지를 알아보았다. 생체에서 muscarinic 수용체 차단제인 atropine 투여 또는 미주신경 절단 후 멜라토닌에 의한 심박수 감소 (-3.9 ± 0.9 %)가 억제 (각각 -0.1 ± 0.4 , 0.2 ± 0.7 %)되었다. 반면 멜라토닌에 의한 심박수 감소가 propranolol 전 처치에 의해서는 오히려 더 강화 (-15.8 ± 1.1 %)되었다 (Fig 3A). 또한 분리 심방에서도 멜라토닌이 포함된 영양액을 관류시켜 나타난 자율성 감소 (-2.5 ± 0.3 %)시 atropine에 의해 자율성 감소가 경미하게 억제 (-1.5 ± 0.1 %)되는 경향이었다. 그러나 멜라토닌에 의한 자율성 감소가 β -adrenergic 수용체 차단제인 propranolol에 의해서는 오히려 강화 (-9.6 ± 1.2 %)되었다 (Fig 3B).

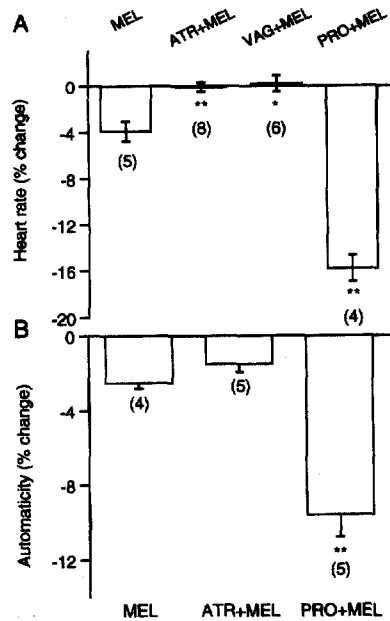


Fig 3. The effects of atropine (ATR, 1 mg/kg, i.v.), bilateral cervical vagotomy (VAG) and/or propranolol (PRO, 1 mg/kg, i.v.) on melatonin (MEL, 200 μg/kg, i.v.)-induced decrease in heart rate (A), and the effects of ATR (10^{-5} M) or PRO (10^{-5} M) on MEL (10^{-5} M)-induced decrease in automaticity in isolated atria (B). ATR, PRO or VAG was treated 20 minutes before the treatment of MEL. Data are means \pm SEM. *P < 0.005, **P < 0.001 vs. MEL. Numbers in parentheses indicate number of experiments.

생체에서 멜라토닌, atropine 전 처치 및 미주신경 절단이 phenylephrine에 의한 심박수 감소에 미치는 영향 : 혈압 상승에 따른 압 수용체의 반사성 기전으로 미주신경 흥분의 결과 심박수 감소를 나타내는 phenylephrine 투여에 의한 심박수 감소 (-12 ± 1.1 %)가 atropine 및 미주신경 절단에 의해 억제 (-1.7 ± 0.3 , -3 ± 0.7 %)되었다. 멜라토닌의 부교감 신경 활성 효과가 있는지 알아보기 위해 멜라토닌 전 처치 후 phenylephrine 투여시 phenylephrine에 의한 심박수 감소 (-12 ± 1.1 %)가 억제 (-6.6 ± 1.3 %)되었다 (Fig 4). Phenylephrine에 의한 반사성 부교감 신경 활성시 멜라토닌에 의해 2차적 부교감 신경 활성 효과가 나타나지 않았을 것으로 추측된다.

Atropine, 미주신경 절단, propranolol 및 nifedipine 이 멜라토닌에 의한 심박수 및 심방 자율성 증가에 미치는 영향 : Fig 2에서의 멜라토닌에 의한 심박수 및 심방 자율성 증가가 muscarinic 수용체를 경유하는지 혹은 β -

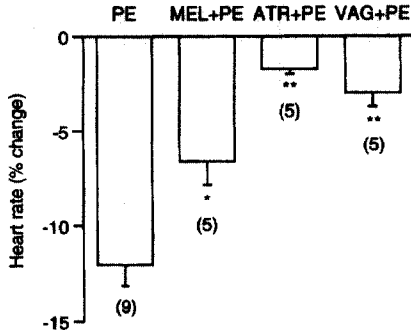


Fig 4. The effects of MEL (1 mg/kg), ATR (1 mg/kg) or VAG on phenylephrine (PE, 50 μ g/kg, *i.v.*)-induced decrease in heart rate. MEL, ATR or VAG was treated 20 minutes before the treatment of PE. Data are means \pm SEM. *P < 0.01, **P < 0.001 vs. PE. Numbers in parentheses indicate number of experiments.

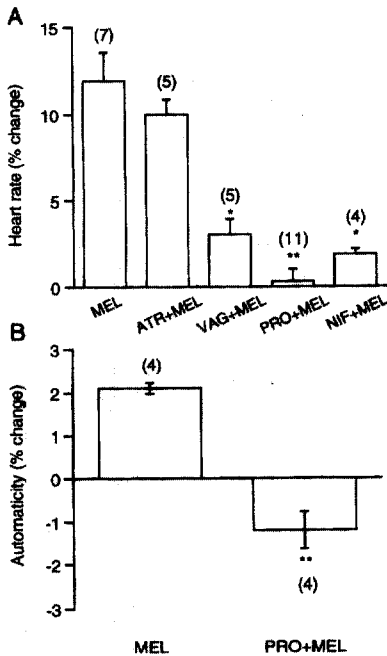


Fig 5. The effects of ATR (1 mg/kg), VAG, PRO (1 mg/kg) or nifedipine (NIF, 150 mg/kg, *i.v.*) on MEL (200 μ g/kg)-induced increase in heart rate (A), and the effects of PRO (10⁻⁵ M) on MEL (10⁻⁶ M)-induced increase in automaticity in isolated atria (B). ATR, PRO, NIF or VAG was treated 20 minutes before the treatment of MEL. Data are means \pm SEM. *P < 0.005, **P < 0.001 vs. MEL. Numbers in parentheses indicate number of experiments.

adrenoceptor를 경유하는지 알아보았다. 생체에서 멜라토닌에 의한 심박수 증가 (+11.9 \pm 1.7)가 muscarinic 수용체 차단제인 atropine 전 처치 의해 억제되지 않았으나 (+10 \pm 0.8 %), 미주신경 절단 (+3 \pm 0.9 %), propranolol (+0.3 \pm 0.7) 및 Ca²⁺-channel 차단제인 nifedipine (+1.9 \pm 0.3 %) 전 처치에 의해서 억제되었다 (Fig 5A). 한편 분리 심방에서도 멜라토닌에 의한 자율성 증가 (+2.1 \pm 0.1 %)가 propranolol에 의해 차단 (-1.2 \pm 0.4 %) 되어 오히려 자율성 감소를 보였다 (Fig 5B).

생체에서 멜라토닌이 isoproterenol 및 epinephrine에 의한 심박수 증가에 미치는 영향 : 혈압 변동에 따른 압 수용체 작용으로 심박수가 변동된다. 혈압 하강에 따른 압수용체의 반사성 기전으로 β -adrenergic 신경 흥분의 결과 심박수 증가를 나타내는 isoproterenol 및 epinephrine 투여에 의한 심박수 증가 (+17.6 \pm 3.0, +10 \pm 2.5 %)가 멜라토닌의 전 처치 의해 억제 (+1.1 \pm 1.1, +2.1 \pm 1.6 %)되었다 (Fig 6).

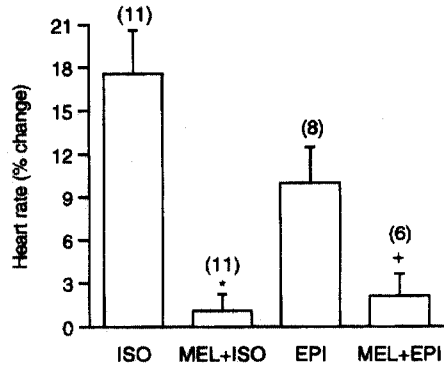


Fig 6. The effects of MEL (2 mg/kg) on isoproterenol (ISO, 5 μ g/kg, *i.v.*) or epinephrine (EPI, 10 μ g/kg, *i.v.*)-induced decrease in heart rate. MEL treated 20 minutes before the treatment of ISO or EPI. Data are means \pm SEM. *P < 0.001 vs. ISO, +P < 0.05 vs. EPI. Numbers in parentheses indicate number of experiments.

고 찰

심박수 변화는 SA node 및 심근의 조절과 같은 두 가지 측면에서 고려되어야 하는데 심근의 기능은 여러 내인성 및 외인성 요인들에 의해 변화하며 SA node는 자율 신경계와 체내 산소 분압, 체온, 심근 장력 및 신경 자극 등의 국소적 인자에 의해 영향을 받는다²⁴. 이러한 요인 중 자율 신경계에 의한 SA node 지배가 심박수 변화에 주요 요인이다

^{25,26}. SA node의 활성 및 빈도는 교감 및 부교감 신경계에 의해 변동된다¹⁶. 교감 신경의 활성 시 자율성이 증가¹⁷하고 부교감 신경의 활성 시에는 자율성이 억제^{18,19}되며, 건강한 상태에서 안정 시에는 부교감 신경의 지배가 주로 이루어진다¹⁹.

멜라토닌의 심박관계에 대한 효과는 여러 연구에서 주로 억제 작용을 나타낸다고 알려져 있다⁸⁻¹⁵. 특히 멜라토닌의 투여는 심박수를 감소시킨다고 보고되었는데 이는 혈장내 epinephrine, norepinephrine¹⁵ 및 renin 감소에 의하며¹³, 뇌에서 serotonin 유리 감소¹⁴에 의해 교감 신경이 억제되고 부교감 신경이 자극되어 심박수가 감소한다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 직접 혈장내 epinephrine, norepinephrine 및 renin을 측정할 수 없었기 때문에 이를 확인할 수는 없었다. 또한 경구적 및 뇌실내로 멜라토닌의 투여는 심박수에 영향을 미치지 않는다는 보고²⁷와는 달리 본 연구에서는 멜라토닌의 정맥내 직접 투여에 의해 즉각적이고 일시적인 심박수 감소 및 증가를 관찰할 수 있었다. 이처럼 몇몇 연구자들에 의해 멜라토닌의 심박수 억제 효과에 대한 보고가 있었으나, 멜라토닌의 심박수 증가 및 감소 효과와 그 기전을 동시에 거론한 보고는 없었다.

멜라토닌을 투여한 일부의 랫트 및 개코원숭이에서는 심박수 및 자율성 감소를 나타내며¹³⁻¹⁵ 본 연구에서 멜라토닌은 실험동물 개체에 따라서 심박수 및 자율성을 감소시켰다. 이 효과가 심박수 변동에 가장 큰 영향을 미치는 자율신경계의 영향일 것으로 생각하여 교감 신경을 경유하는지 알아보기 위해 심박수에 직접 영향을 미치는 β -adrenoceptor 차단제 존재 하에 멜라토닌을 투여하였을 때 심박수 및 자율성 감소가 오히려 더욱 강화됨을 확인하였다. 또한 이 심박수 및 자율성 감소가 부교감 신경을 경유하는지 알아보기 위해 muscarinic 수용체 길항제 투여 및 양쪽 미주신경을 절단 후 멜라토닌 투여 시 이 감소 효과가 현저히 억제되는 것으로 보아 멜라토닌의 투여로 인한 심박수 및 자율성 감소는 muscarinic 수용체를 경유하는 것으로 추측된다. 또한 생체에서 갑작스런 혈압의 상승이 일어날 때 흔히 반사적으로 심박수 감소가 일어나며 이는 압수용체의 반사성 기전으로 미주신경의 흥분에 따라 나타난다고 잘 알려져 있다³³. 따라서 phenylephrine 투여시 혈압 상승에 따른 반사성 기전으로 심박수 감소가 일어나는데 멜라토닌의 존재 하에서 phenylephrine 투여시 멜라토닌에 의한 미주신경 흥분으로 phenylephrine의 심박수 감소 효과가 억제되었을 것으로 추측된다. 즉, 멜라토닌은 미주신경을 흥분시킬 수 있다는 보충적인 실험결과이다.

지금까지 멜라토닌의 심박수 및 자율성 증가 효과에 관한 보고는 없었으나 본 연구에서 멜라토닌을 랫트의 정맥내 및 분리 심방에 투여한 결과 때에 따라서 심박수 및 자

율성 감소 뿐만 아니라 증가도 나타남을 확인하고 이 효과 역시 멜라토닌이 자율신경계를 경유한 결과일 것으로 추측하고 β -adrenoceptor 차단제 존재 하에 멜라토닌을 투여하였을 때 심박수 및 자율성 증가가 현저히 억제되는 것을 확인하였다. 이는 심장의 β -adrenoceptor 자극에 의해 세포내 Ca^{2+} 이 증가한 결과로 생각된다. 또한 생체에서 muscarinic 수용체 길항제로 멜라토닌의 심박수 증가가 억제되지 않아 멜라토닌에 의한 심박수 증가는 교감신경계 또는 β -adrenoceptor 자극 결과로 생각했다. 그러나 미주신경 절단에 의해서는 멜라토닌에 의한 심박수 증가가 차단되어 미주신경 조절에 의한 심박수 조절 가능성만을 추측할 수 있다. 또한 심박수 증가 시에 Ca^{2+} -channel 차단제인 nifedipine 투여로 이 효과가 완전히 억제되었는데, 이는 심장에서 β -adrenoceptor 자극 시 흥분성 G-protein을 통하여 전압 의존성 Ca^{2+} 통로가 활성화되어 세포내 Ca^{2+} 농도가 증가하여 심박수 증가가 나타나기 때문에²⁸⁻³⁰ nifedipine에 의해 Ca^{2+} 통로 활성이 억제되어 심박수 증가 효과가 나타나지 않았다고 생각된다. 그러나 특정 멜라토닌 수용체가 L-type Ca^{2+} -channel 활성을 매개로 작용을 나타낸다는 보고^{31,32}가 있으므로 nifedipine에 의한 멜라토닌의 심박수 증가 억제가 어떤 경로를 경유했는가를 확인할 수는 없었다. 역시 isoproterenol 및 epinephrine 투여시 혈압 하강에 따른 압수용체의 반사성 기전으로 β -adrenergic 신경의 흥분에 따라 심박수 증가가 나타난다³⁴. 이 연구에서 isoproterenol 및 epinephrine 투여시 멜라토닌에 의해 심박수 증가 효과가 억제되었음은 이미 멜라토닌에 의해 심박수가 증가되었기 때문에 isoproterenol 및 epinephrine의 압수용체 반사성 심박수 증가 효과가 억제될 수 있다고 추측할 수 있다. 즉, 멜라토닌은 β -adrenergic 신경을 흥분시켜 심박수를 증가시킬 수 있다는 보충 설명이다.

또한 β -adrenoceptor 차단제 존재 하에 멜라토닌을 투여하였을 때 심박수 및 자율성 감소가 오히려 더욱 강화됨을 확인하였다. 이는 멜라토닌의 투여 시 심장의 β -adrenergic 수용체 및 muscarinic 수용체가 모두 흥분되고 이들 작용이 서로 상쇄되며, 그 중 더욱 활성화된 작용 결과에 따라 심박수 감소 효과 또는 심박수 증가 효과가 나타났다고 할 수 있다. 즉, β -adrenoceptor 차단제 존재하의 멜라토닌의 심박수 및 자율성 감소 효과 강화는 생체 및 심방에서 β -adrenoceptor 차단제에 의해 심박수 및 자율성 증가 효과가 차단되어 감소 효과만이 나타나 멜라토닌의 단독 투여시보다 더 많은 심박수 및 자율성의 감소가 나타난 결과로 해석할 수 있다.

이상의 결과로써 멜라토닌이 심박수 감소 및 증가 효과 모두를 가지고 있으며 심박수 증가 효과는 muscarinic 수용체를, 감소 효과는 β -adrenoceptor를 경유한 결과임을 알 수

있었다. 그러나 본 실험에서 직접적으로 멜라토닌이 이들 수용체를 어떤 식으로 경유하는지 확인할 수 없어 이에 대한 연구는 더욱 진행되어야 할 것으로 생각된다.

결론

이 연구에서 멜라토닌이 심박수를 감소시키지만 때에 따라서는 심박수를 증가시켜 이 이중 효과 기전을 밝히기 위해서 마취한 랫트 및 분리 심방에서 심박수와 자율성을 측정하였다. 분리 심방에 멜라토닌을 관류하거나 정맥내로 멜라토닌을 투여하고 심박수와 자율성을 측정하였다. 생체내 멜라토닌 투여에 의해 농도에 상관없이 때로는 심박수 감소가 때로는 증가가 일어났으며 분리 심방에서도 같은 효과가 나타났다. 또한 멜라토닌 투여에 의한 심박수 감소 및 자율성 감소 효과가 propranolol 전 처치 의해 더욱 감소된 반면 atropine 전 처치 또는 미주신경 절단으로 차단되었다. 분리 심방에서도 atropine 전 처치 의해 멜라토닌에 의한 자율성 감소가 차단되었다. 또한 phenylephrine 투여시의 심박수 감소 효과가 멜라토닌 전 처치 의해 억제되었다. 이와는 대조적으로 멜라토닌 투여에 의한 심박수 증가 효과가 atropine 전 처치 억제되지 않는 반면 propranolol, nifedipine 전 처치 또는 미주신경 절단으로 차단되었다. 분리 심방에서도 propranolol에 의해서 멜라토닌에 의한 자율성 증가가 차단되어 오히려 감소되었다. 또한 isoproterenol 및 epinephrine 투여 시 심박수 증가 효과가 멜라토닌 전 처치 의해 억제되었다. 이러한 결과들에 의하면 멜라토닌은 심박수에 이중 효과를 가지고 있으며, 감소 효과는 muscarinic 수용체를 경유한 것이며, 증가 효과는 β -adrenergic 수용체를 경유한 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Bitman EL, Karsch EJ. Nightly duration of pineal melatonin secretion determines the reproductive response to inhibitory day length in the ewe. *Biol Reprod*, 30:585-593, 1984.
2. Underwood H, Goldman BD. Vertebrate circadian and photoperiodic system: role of the pineal gland and melatonin. *J Biol Rhythms*, 2:279-315, 1987.
3. Pierrefiche G, Labirut H. Acetylcholine of serotonin in the rabbit pineal gland: an N-acetyltransferase with properties distinct from NAT1 and NAT2 is responsible. *J Neurochem*, 57:1095-1099, 1991.
4. Fogari R, Zoppi A, Marasi G, et al. The epidemiology of resting heart rate in a male working population: association with blood pressure, age, smoking habits and other cardiovascular risk factors. *J Cardiovasc Risk*, 4:209-13, 1997.
5. Lusardi P, Piazza E, Fogari R. Cardiovascular effects of melatonin in hypertensive patients well controlled by nifedipine: a 24-hour study. *Br J Clin Pharmacol*, 49:423-7, 2000.
6. Reiter RJ, Calvo JR, Karbownik M, et al. Melatonin and its relation to the immune system and inflammation. *Ann N Y Acad Sci*, 917:376-86, 2000.
7. Richter K, Peschke E, Peschke D. A neuroendocrine releasing effect of melatonin in the brain of an insect, *Periplaneta americana* (L.). *J Pineal Res*, 28:129-35, 2000.
8. Wang H, Ng TB. Hypotensive activity of the pineal indoleamine hormones melatonin, 5-methoxytryptophol and 5-methoxytryptamine. *Pharmacol Toxicol*, 86:125-8, 2000.
9. K-Laflamme A, Wu L, Foucart S, et al. Impaired basal sympathetic tone and alpha1-adrenergic responsiveness in association with the hypotensive effect of melatonin in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*, 11:219-29, 1998.
10. Kilic E, Ozdemir YG, Bolay H, et al. Pinealectomy aggravates and melatonin administration attenuates brain damage in focal ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 19:511-6, 1999.
11. Cunnane SC, Manku MS, Oka M, et al. Enhanced vascular reactivity to various vasoconstrictor agents following pinealectomy in the rat: role of melatonin. *Can J Physiol Pharmacol*, 58:287-93, 1980.
12. Holmes SW, Sugden D. Proceedings: The effect of melatonin on pinealectomy-induced hypertension in the rat. *Br J Pharmacol*, 56:360P-361P, 1976.
13. Kawashima K, Miwa Y, Fujimoto K, et al. Antihypertensive action of melatonin in the spontaneously hypertensive rat. *Clin Exp Hypertens A*, 9:1121-31, 1987.
14. Chuang JI, Chen SS, Lin MT. Melatonin decreases brain serotonin release, arterial pressure and heart rate in rats. *Pharmacology*, 47:91-7, 1993.
15. Bosman H, Dormehl IC, Hugo N, et al. The effect of intravenous administration of melatonin on cardiovascular parameters of the baboon (*Papio ursinus*). *J Pineal Res*, 11:179-81, 1991.
16. Levy MN. Neural control of cardiac function. *Baillieres Clin Neurol*, 6:227-44, 1997.
17. Levy MN, Blattberg. The effect of the patterns of cardiac sympathetic activity on myocardial contractile force and norepinephrine overflow in the dog heart. *Circ Res*, 39:341-8, 1976.
18. Carlson MD, Geha AS, Hsu J, et al. Selective stimulation

- of parasympathetic nerve fibers to the human sinoatrial node. *Circulation*, 85:1311-7, 1992.
19. Nakano H, Furukawa Y, Inoue Y, *et al.* Right ventricular responses to vagus stimulation of fibers to discrete cardiac regions in dog hearts. *J Auton Nerv Syst*, 74:179-88, 1998.
 20. Kollai M, Jokkel G, Bonyhay I, *et al.* Relation between baroreflex sensitivity and cardiac vagal tone in humans. *Am J Physiol*, 266:H21-7, 1994.
 21. Selden H, Ricksten SE. Effects of hypovolaemia or isoprenaline infusion on the sympathetic reflex response to PEEP ventilation in rats. *Acta Physiol Scand*, 134:101-7, 1988.
 22. Sheriff DD, Luo Z. Capacitive function of the heart: influence of acute changes in heart volume on mean right atrial pressure. *Am J Physiol*, 272:H553-8, 1997.
 23. Mitchell HW, Tomlin J, Ward RJ. Reflex changes in respiration and heart rate evoked by intravenous and left ventricular injection of 5-HT and capsaicin in anaesthetized rats: a comparison of mechanisms. *Lung*, 162:153-63, 1984.
 24. Berne RM, Belardinelli L. Effects of hypoxia and ischemia on coronary vascular resistance, A-V node conduction and S-A node excitation. *Acta Med Scand Suppl*, 694:9-19, 1985.
 25. Yang T, Jacobstein MD, Levy MN. Synchronization of automatic cells in S-A node during vagal stimulation in dogs. *Am J Physiol*, 246:H585-91, 1984.
 26. Mace SE, Levy MN. Autonomic nerves control of heart rate: sympathetic-parasympathetic interactions and age related differences. *Cardiovasc Res*, 17:547-52, 1984.
 27. K-Laflamme A, Wu L, Foucart S, *et al.* Impaired basal sympathetic tone and alpha1-adrenergic responsiveness in association with the hypotensive effect of melatonin in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*, 11:219-29, 1998.
 28. Cavalie A, Allen TJ, Trautwein W. Role of the GTP-binding protein Gs in the beta-adrenergic modulation of cardiac Ca channels. *Pflugers Arch*, 419:433-43, 1991.
 29. Yatani A, Brown AM. Rapid beta-adrenergic modulation of cardiac calcium channel currents by a fast G protein pathway. *Science*, 245:71-4, 1989.
 30. Mewes T, Dutz S, Ravens U, *et al.* Activation of calcium currents in cardiac myocytes by empty beta-adrenoceptors. *Circulation*, 88:2916-22, 1993.
 31. Mei YA, Lee PP, Wei H, *et al.* Melatonin and its analogs potentiate the nifedipine-sensitive high-voltage-activated calcium current in the chick embryonic heart cells. *J Pineal Res*, 30:13-21, 2001.
 32. Chen LD, Kumar P, Reiter RJ, *et al.* Melatonin reduces 3H-nitrendipine binding in the heart. *Proc Soc Exp Biol Med*, 207:34-7, 1994.
 33. Altimiras J, Crossley DA. Control of blood pressure mediated by baroreflex changes of heart rate in the chicken embryo (*Gallus gallus*). *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 278:R980-6, 2000.
 34. Whalen EJ, Lewis SJ. In vivo evidence that isoproterenol may increase heart rate in the rat by mechanisms in addition to activation of cardiac beta(1)- or beta(2)-adrenoceptors. *Eur J Pharmacol*, 382:207-10, 1999.