

개의 신장기능에 미치는 Ketanserin의 영향

고석태* · 심기정 · 정경희

조선대학교 약학대학

(Received May 24, 1999)

Effect of Ketanserin on Renal Function in Dogs

Suk-Tai Ko*, Gee-Jung Shim and Kuong-Hee Chung

College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju, 501-759, Korea

Abstract — This study was performed in order to investigate the effect of ketanserin, a specific antagonist of 5-HT₂ receptor, on renal function in dogs. Ketanserin (50.0 and 150.0 µg/kg), when given intravenously, produced antidiuretic action accompanied with the decreased amounts of sodium and potassium excreted in urine (E_{Na} , E_K) and the increased reabsorption rates of sodium and potassium in renal tubules (R_{Na} , R_K). Ketanserin (15.0 and 50.0 µg/kg), when administered into a renal artery, elicited antidiuretic action in both experimental and control kidney, this time changes of renal function showed the same aspect as when given intravenously. Ketanserin (15.0 and 50.0 µg/kg) injected into the carotid artery exhibited also antidiuretic action and this antidiuretic action was not affected by renal denervation. Above results suggest that ketanserin elicits antidiuretic action through central function, this central antidiuretic action is not mediated by renal nerves.

Keywords □ Ketanserin, 5-HT₂ antagonist, central antidiuretic action, dog.

Ketanserin(R41468)은 3-{2-[4-(4-fluorobenzol)-1-piperidinyl]ethyl}-2,4-[1H, 3H] quinazolinedione으로서 1) 아직 알려지지 않은 5-hydroxytryptamine(5-HT, serotonin) 수용체와 특이하게 결합하는 것을 발견되어 이 수용체를 5-HT₂ serotonin 수용체라고 정의하게 되었다.²⁻⁴⁾ 이를 뒷받침하는 실험으로는 ketanserin이 흰쥐의 위저부와 guinea pig의 회장에서 5-HT의 수축 반응을 억제하지 못하였으나¹⁾ 적절한 혈관평활근의 5-HT의 수축 반응은 효과적으로 억제하였다.¹⁾ 또한 ketanserin이 내인성 5-HT의 유리를 방해한다는 것이 무손상 흰쥐(intact rat)를 이용한 실험에서 보고 되었다.¹⁾ 또한 ketanserin은 사람에서 혈압을 강하시키며⁵⁾ 적절한 흰쥐의 꼬리동맥, 개의 경부, 관상 및 위·비장동맥과 위·비장정맥 및 개의 복대동맥에서 5-HT

의 수축 반응에 대하여 투여량에 비례하는 억제효과를 나타내었다.¹⁾ 나아가 ketanserin은 신경근 접합부의 시냅스 후부 α₁-adrenaline 수용체, histamine H₂ 수용체와 dopamine 수용체에 대하여서도 친화력을 가지는 것으로 알려져 있다.^{6,7)} ketanserin의 신장기능에 대한 영향으로는 토끼에서 측뇌실내의 5-HT의 이노작용을 강화시킨다⁸⁾는 것과 개에서 5-HT를 한쪽 신장동맥에 투여하였을 때 5-HT를 투여한 신장(실험신)에서의 이노작용을 억제한다는 보고가 있으나⁹⁾ ketanserin 자체가 신장내에서 어떤 작용을 나타내는가에 대하여서는 알려진바가 없으므로 이를 검토하기 위하여 개를 실험 동물로 하여 실험을 시행하였다.

실험방법

재료 - 사용약물은 ketanserin tartrate(RBI, USA), creatinine anhydrous(Sigma, USA), p-aminohippuric

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 062-230-6368 (팩스) 062-234-3016

acid(PAH, Sigma, USA), pentobarbital sodium(Entobar[®] 한림제약), phenol(Ishisu, Japan)등이며 pentobarbital sodium은 Entobar[®] 주사제를 그대로 사용하였으나 phenol은 무수 alcohol에 용해시켰고 다른 약물은 생리식염수에 용해시켜 사용하였다. 사용기기는 spectrophotometer(Shimadzu, Japan), flame photometer(Ciba-Corning, England), osmometer(Advanced, USA), peristaltic pump(Tokyo Rikakikai, Japan), infusion pump(Harvard, USA), physiography(Grass, USA), centrifuge(KoKusan, Japan) 등이었다. 실험동물은 체중 8~15 kg의 자웅잡견을 사용하였다.

방법 - 실험동물은 실험전일 절식시켰으나 물은 자유로이 취하도록 하였다. 마취는 pentobarbital sodium을 35.0 mg/kg, i.v.로 투여하였으며 필요에 따라 추가투여 하였다. 마취된 개는 동물 고정대에 배위로 고정하고 호흡을 용이하게 하기 위하여 endotracheal tube를 기도내에 삽입 고정하였다. 주입액은 상지 정맥내에 peristaltic pump를 이용하여 주입하였다. 집뇨는 마취된 개를 정중절개로 개복하고 양측수뇨관에 적당한 크기의 polyethylene(PE)관을 삽입 고정하여 시행하였다. 약물투여는 정맥내에 투여 하는 경우는 주입액을 주입하는 상지정맥을 이용하였고, 한쪽 신동맥내에 약물을 투여하는 경우는 양측수뇨관에 P.E.관을 삽입 고정하여 뇨를 따로 모으도록 한 다음 개를 좌측위로 고정하고 좌측절개로 좌측 신동맥을 노출시켜 낚시 모양으로 구부린 23 gage 주사침을 P.E.관으로 harvard infusion pump와 연결한 다음 신동맥내로 천자(穿刺)하여 18 ml/hr의 속도로 생리식염수를 주사하여 주사침이 막히지 않도록 하였다가 약액과 교환하여 주입하거나 주사기를 이용하여 bolus로 주사하였다. 경동맥내에 약물을 투여하는 경우는 경부를 절개하여 경동맥을 노출시킨후 신동맥내 약물을 투여하였을 때와 같은 방법으로 하되 낚시모양의 주사침을 경동맥내로 천자하여 시행하였다. 이때의 생리식염수의 주입속도는 12.0 ml/hr로 하였다. 신장신경의 제거는 Elsa 등의 방법¹⁰⁾에 따라 좌측 절개로 좌측 신장동맥을 노출시킨 후 pedicle 주위의 조직을 분리한 다음 육안으로 관찰할 수 있는 신경을 전부 제거하고 신장동맥의 얇은막(aventitia)을 완전히 벗긴 다음 무수 alcohol에 용해시킨 10% phenol 용액을 흠뻑 적신 탈지면으로 신동맥 주위를 약 20분간 피복함으로써 신신경을 제거하였다. 10% alcoholic phenol 용액을 적신 탈지면으로

로 피복이 끝난 후에는 생리식염수로 신장 pedicle주위를 여러 번 세척하였다. 신경제거 직후에는 신동맥의 지나친 경축때문에 뇨량 감소현상이 나타나는데 일정 시간 후에는 정상 상태로 회복된다. 그러나 일정 시간 후에도 정상으로 되지 않는 동물은 실험에서 제외시켰다. Clearance물질인 creatinine과 P-aminohippuric acid (PAH)는 일정한 농도에 일시에 도달하도록 초회량(creatinine=500 mg/kg, PAH=6 mg/kg)을 정맥내에 투여한 후 곧이어 뇨중에 배설되는 양 만큼 주입액에 첨가하여 혈중 농도가 일정하게 유지되도록 하였다. 매 clearance 중간기에 고동맥내에 heparin-saline으로 채워서 삽입 고정된 PE 관을 이용하여 채혈하고 곧 원심 분리하여 분리한 혈청을 냉장고에 보관 하였다가 뇨와 함께 분석에 사용하였다. 사구체 여과율은 creatinine clearance로, 신혈류량은 PAH의 clearance를 구하여 측정하였고 혈압 변동은 고동맥에 pressure transducer를 연결하여 physiograph상에 기록하여 측정하였다.

Clearance물질인 creatinine과 PAH의 분석은 각각 Philips¹¹⁾ 방법과 Smith 등¹²⁾의 방법에 의하였으며 Na⁺과 K⁺는 flame photometer 로, osmolarity는 osmometer로 측정하였다. 통계적 유의성 검토는 대조치로부터의 변화를 Student paired *t* test¹³⁾로 하였다.

실험결과

정맥내 투여한 Ketanserin의 신장작용 - 생리식염수를 개의 정맥내에 일정량 주입하여 뇨량이 일정하게 유출될 때 두 번의 대조기 후에 ketanserin을 bolus로 투여하여 뇨량을 비롯한 신기능의 변화를 대조기의 신기능과 비교 검토하였다.

Table II는 ketanserin을 3배로 증량하여 150.0 µg/kg, i.v.로 투여한 실험 6 예를 종합 통계처리한 것이다. 뇨량의 감소와 더불어 Cosm과 E_{Na}, E_K의 감소가 나타났고 R_{Na}와 R_K의 증가현상을 나타내었으며 모든 신기능 변화의 양상이 Table I에서와 유사함을 관찰할 수 있었다. 다만 그 기능저하의 심도가 컸음을 인지할 수 있다. 한 예로 뇨량의 경우 ketanserin 50.0 µg/kg, i.v.에서 22.3%가 감소한 반면 150.0 µg/kg, i.v.에선 최고 감소기인 두 번째 기에서 약 38.0%의 감소를 나타내었다.

Table I - Effect of ketanserin (50.0 µg/kg) injected into the vein on renal function in dogs

Parameters	Control	Times (min) after administration of ketanserin		
		0~10	10~20	20~30
Vol (ml/min)	2.68 ± 0.23	2.08 ± 0.35*	2.08 ± 0.27*	2.09 ± 0.32*
GFR (ml/min)	44.4 ± 3.67	42.1 ± 4.54	41.8 ± 4.13	41.5 ± 5.62
RPF (ml/min)	115.5 ± 8.30	107.9 ± 11.64	107.6 ± 11.80	114.0 ± 13.65
C _{osm} (ml/min)	4.17 ± 0.27	3.73 ± 0.42*	3.53 ± 0.37*	3.64 ± 0.41*
C _{H₂O} (ml/min)	-1.50 ± 0.11	-1.65 ± 0.18	-1.45 ± 0.20	-1.55 ± 0.18
E _{Na} (µEq/min)	390.0 ± 21.94	300.0 ± 29.18*	294.0 ± 22.87*	303.0 ± 28.47*
R _{Na} (%)	92.8 ± 0.74	95.1 ± 0.72*	95.3 ± 0.51*	94.9 ± 0.01*
E _K (µEq/min)	48.0 ± 3.19	36.3 ± 3.45*	38.8 ± 3.15*	42.9 ± 3.11*
R _K (%)	75.7 ± 2.35	79.4 ± 2.27*	80.4 ± 1.60*	78.3 ± 1.79*
K ⁺ /Na ⁺ (%)	12.3 ± 1.39	12.1 ± 1.20	13.2 ± 1.29	13.5 ± 0.99

Mean±S.E. from 6 experiments. Abbreviation: Vol : Rate of urine flow. GFR : Glomerular filtration rates calculated by creatinine clearance. RPF : Renal plasma flow calculated by p-aminohippuric acid clearance. C_{osm} and C_{H₂O} : Clearances of osmotically active substances and solute 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. Significant difference were marked with asterisks(*) from corresponding control values by Student's paired t-test. K⁺/Na⁺ : Ratio of potassium against sodium, ketanserin was given at 0 time.

Table II - Effect of ketanserin (150.0 µg/kg) injected into the vein on renal function in dogs

Parameters	Control	Times(min) after administration of ketanserin			
		0~10	10~20	20~30	30~40
Vol (ml/min)	3.53 ± 0.26	2.40 ± 0.29*	2.19 ± 0.25*	2.29 ± 0.25*	2.35 ± 0.26*
GFR (ml/min)	45.7 ± 4.95	45.1 ± 5.65	44.3 ± 5.72	45.8 ± 6.23	47.3 ± 5.71
RPF (ml/min)	120.6 ± 2.96	116.8 ± 15.29	115.5 ± 15.41	116.8 ± 17.55	118.2 ± 16.25
C _{osm} (ml/min)	4.99 ± 0.33	3.90 ± 0.41*	3.68 ± 0.35*	3.74 ± 0.35*	3.74 ± 0.34*
C _{H₂O} (ml/min)	-1.46 ± 0.21	-1.50 ± 0.26	-1.49 ± 0.23	-1.45 ± 0.25	-1.39 ± 0.25
E _{Na} (µEq/min)	447.2 ± 23.45	338.4 ± 26.59*	318.8 ± 21.82*	329.2 ± 20.62*	335.1 ± 60.53*
R _{Na} (%)	92.7 ± 1.38	95.3 ± 0.78*	95.2 ± 0.71*	95.2 ± 0.63*	95.3 ± 0.67*
E _K (µEq/min)	55.0 ± 9.11	41.9 ± 8.03*	41.7 ± 8.15*	41.2 ± 7.39*	41.2 ± 6.89*
R _K (%)	80.3 ± 6.23	82.5 ± 3.32*	82.5 ± 3.27*	82.9 ± 3.04*	83.3 ± 3.13*
K ⁺ /Na ⁺ (%)	12.3 ± 1.39	13.1 ± 1.08	13.1 ± 1.08	12.5 ± 0.88	12.4 ± 0.93

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

신동맥내 투여한 ketanserin의 신장작용 - 정맥내의 신장작용이 항이뇨적으로 작용 하였으므로 이 항이뇨 작용이 신장내의 직접적인 작용인지 중추를 통한 간접적인 작용인가를 검토하기 위하여 한쪽 신동맥내에 ketanserin을 bolus로 투여하여 나타나는 신장기능의 변화를 다른 쪽의 신기능 변화와 비교 검토하였다.

Table III는 ketanserin 15.0 µg/kg로 한쪽 신동맥내 투여한 실험 6예를 종합 통계 처리한 것이다. Table III에서 나타난 바와 같이 처음 기에서는 하등의 변화를 관찰할 수 없었고 세 번째 기에서뇨량의 감소현상이 나타났으나 ketanserin의 주입신장에서 뿐만 아니라 주입하지 않은 대조신에서도뇨량의 감소현상이 나타났다.

Table IV는 ketanserin의 투여량을 증량하여 50.0

µg/kg를 한쪽 신동맥 내에 투여한 실험 6 예를 종합하여 통계 처리한 것이다.뇨량의 변화를 관찰하면 실험신에서 2.21±0.08 ml/min에서 ketanserin 투여 후 1.79±0.14, 1.73±0.17, 1.53±0.14와 1.55±0.15 ml/min로 감소하였다. 또한 대조신에서도 1.96±0.12 ml/min의 대조치에 비하여 1.64±0.14, 1.50±0.12, 1.39±0.12와 1.44±0.14 ml/min로 감소하여 통계적 유의성을 나타내었다. 이때 감소율은 대조치에 비하여 양쪽 다 같이 대략 30% 정도가 감소하였다. 이때 신장기능의 변화를 보면 후기에서의 신혈류량(RPF)의 감소현상이 특이하게 나타났으며 다른 기능의 변화는 정맥내 ketanserin을 투여하였을 때와 같이 E_{Na}의 감소와 R_{Na}의 증가가 나타났으나 E_K와 R_K는 정맥내 투여하였을 때 나타난 ketanserin 작용과는 달리 변화를

Table III – Effect of ketanserin (15.0 µg/kg) injected into left renal artery on renal function in dogs

Parameters	Control		Times(min) after administration of ketanserin		
			0~10	10~20	20~30
Vol (ml/min)	L	2.03 ± 0.11	2.05 ± 0.15	1.85 ± 0.15	1.79 ± 0.18*
	R	1.85 ± 0.15	1.76 ± 0.16	1.60 ± 0.18*	1.60 ± 0.15*
GFR (ml/min)	L	22.4 ± 2.30	23.7 ± 2.71	21.7 ± 1.97	23.0 ± 2.47
	R	23.1 ± 2.11	25.0 ± 2.74	22.5 ± 1.80	23.8 ± 2.12
RPF (ml/min)	L	55.2 ± 7.02	60.3 ± 9.15	52.9 ± 7.43	54.5 ± 8.01
	R	55.8 ± 6.41	58.2 ± 7.78	53.4 ± 0.80	56.8 ± 7.99
C _{osm} (ml/min)	L	2.29 ± 0.19	2.45 ± 0.25	2.24 ± 0.24	2.20 ± 0.25
	R	2.09 ± 0.16	2.27 ± 0.22	2.08 ± 0.20	2.14 ± 0.19
C _{H₂O} (ml/min)	L	-0.26 ± 0.19	-0.40 ± 0.27	-0.39 ± 0.24	-0.41 ± 0.23
	R	-0.35 ± 0.19	-0.50 ± 0.26	-0.48 ± 0.24	-0.54 ± 0.23
E _{Na} (µEq/min)	L	235.2 ± 20.60	238.1 ± 18.36	222.2 ± 20.21	216.2 ± 21.48*
	R	194.6 ± 12.76	215.6 ± 14.90	190.8 ± 14.57	196.0 ± 13.42
R _{Na} (%)	L	92.6 ± 0.71	91.5 ± 1.36	93.0 ± 0.56	93.5 ± 0.50
	R	94.0 ± 0.62	93.9 ± 0.63	94.2 ± 0.56	94.3 ± 0.47
E _K (µEq/min)	L	28.2 ± 1.10	26.5 ± 2.20	25.5 ± 2.06	24.2 ± 2.01*
	R	24.7 ± 2.42	25.7 ± 3.32	25.0 ± 3.27	24.9 ± 2.69
R _K (%)	L	74.7 ± 2.99	76.8 ± 3.32	75.6 ± 3.68	77.0 ± 5.90*
	R	77.2 ± 3.03	78.3 ± 3.25	73.7 ± 4.18	78.1 ± 3.39
K ⁺ /Na ⁺ (%)	L	12.0 ± 0.93	10.9 ± 1.25	11.4 ± 1.27	11.2 ± 1.46
	R	12.6 ± 0.92	11.8 ± 1.15	13.1 ± 1.35	12.7 ± 1.31

Mean ± S.E. from 6 experiments. L : Experimental left kidney. R : Control right kidney. Abbreviations are the same as in Table I.

Table IV – Effect of ketanserin (50.0 µg/kg) injected into left renal artery on renal function in dogs

Parameters	Control		Times(min) after administration of ketanserin			
			0~10	10~20	20~30	30~40
Vol (ml/min)	L	2.21 ± 0.08	1.79 ± 0.14*	1.73 ± 0.17*	1.53 ± 0.14*	1.55 ± 0.15*
	R	1.96 ± 0.12	1.64 ± 0.14*	1.50 ± 0.12*	1.39 ± 0.12*	1.44 ± 0.14*
GFR (ml/min)	L	20.8 ± 2.38	19.5 ± 2.74	19.0 ± 2.61	23.0 ± 1.22	19.7 ± 3.03
	R	21.4 ± 1.76	20.7 ± 1.88	20.0 ± 1.48	19.8 ± 1.80	19.8 ± 2.06
RPF (ml/min)	L	50.1 ± 3.14	44.4 ± 2.76	42.7 ± 3.32	45.4 ± 2.68*	40.8 ± 3.16*
	R	52.0 ± 2.82	44.9 ± 2.72	44.2 ± 2.44	42.5 ± 2.55*	43.4 ± 2.09*
C _{osm} (ml/min)	L	2.37 ± 0.21	2.19 ± 0.35	2.15 ± 0.45	1.98 ± 0.33	2.05 ± 0.37
	R	2.28 ± 0.17	1.93 ± 0.21	1.90 ± 0.23	1.77 ± 0.21	1.89 ± 0.23
C _{H₂O} (ml/min)	L	-0.16 ± 0.15	-1.40 ± 0.23	-0.42 ± 0.26	-0.46 ± 0.25	-0.52 ± 0.27
	R	-0.32 ± 0.20	-0.29 ± 0.20	-0.40 ± 0.26	-0.38 ± 0.22	-0.46 ± 0.26
E _{Na} (µEq/min)	L	248.1 ± 20.86	209.0 ± 27.58*	199.7 ± 26.52*	188.3 ± 25.09*	185.4 ± 25.33*
	R	213.4 ± 14.69	187.7 ± 16.36	173.4 ± 17.52*	167.7 ± 18.75*	177.8 ± 18.88*
R _{Na} (%)	L	91.6 ± 0.69	92.7 ± 0.54*	92.8 ± 0.63	94.4 ± 0.84	93.4 ± 0.60
	R	93.1 ± 0.63	93.8 ± 0.53	94.1 ± 0.65	94.2 ± 0.64	93.8 ± 0.72
E _K (µEq/min)	L	26.1 ± 1.58	24.1 ± 1.26	24.1 ± 1.99	23.1 ± 2.11	22.7 ± 1.77
	R	26.0 ± 1.19	25.9 ± 0.86	24.7 ± 1.93	24.0 ± 2.07	23.9 ± 2.02
R _K (%)	L	72.9 ± 2.67	73.1 ± 3.20	72.8 ± 3.06	79.7 ± 1.97	73.9 ± 4.32
	R	74.1 ± 2.96	73.5 ± 3.26	74.0 ± 3.86	74.2 ± 4.27	70.9 ± 6.85
K ⁺ /Na ⁺ (%)	L	10.8 ± 0.76	12.3 ± 1.23*	12.5 ± 0.74*	12.8 ± 0.94*	13.0 ± 1.33*
	R	12.5 ± 0.84	14.3 ± 1.35*	14.6 ± 1.31*	14.8 ± 1.51*	14.2 ± 2.03*

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

관찰할 수 없었다. 따라서 K^+/Na^+ 의 증가현상이 나타났다.

경동맥내 투여한 Ketanserin의 신장작용 - 한쪽 신동맥내 투여한 ketanserin이 투여한 신장뿐만 아니라 다른 쪽 신장에서조차도 뇨량의 감소현상이 나타났으므로 ketanserin의 항이뇨 작용이 신장에 대한 직접작용이 아니라 증추를 통한 간접적인 작용일 가능성이 대단히 크다. 따라서 이 점을 확인하기 위하여 경동맥내 ketanserin을 투여하여 그 영향을 관찰하였다.

Table V는 경동맥 내에 ketanserin 15.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 bolus로 투여한 실험 6 예를 종합 통계 처리한 것이다. 뇨량을 비롯한 C_{osm} 와 E_{Na} 가 감소의 경향을 나타내었으나 통계적 유의성은 발견할 수 없었다.

Table VI은 ketanserin을 증량하여 50.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 경동맥 내에 bolus로 투여한 실험 6 예를 종합하여 통계 처리한 것이다. 뇨량을 비롯한 C_{osm} 과 E_{Na} 및 E_{K} 가 감소하였고 R_{N} 와 R_{K} 는 증가하여 정맥내 투여시와 유

사한 결과를 나타내었다. 뇨량의 경우, 대조치 $3.59 \pm 0.26 \text{ ml}/\text{min}$ 에서 2.71 ± 0.36 , 2.29 ± 0.25 , 2.19 ± 0.24 와 $2.23 \pm 0.24 \text{ ml}/\text{min}$ 로 감소하였으며 통계적인 유의성도 나타내었다. 이때 E_{Na} 는 394.5 ± 33.99 , 360.2 ± 34.22 , 350.7 ± 22.57 과 $384.5 \pm 35.11 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 로 대조치 $464.3 \pm 36.46 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 에 비하여 유의성인 감소현상이었다. R_{Na} 의 경우, $92.9 \pm 0.76\%$ 에서 94.5 ± 0.64 , 95.1 ± 0.60 , 94.7 ± 0.56 과 $94.6 \pm 0.67\%$ 로 유의성인 증가현상을 나타내었다.

경동맥내 투여한 Ketanserin의 항이뇨작용에 대한 신신경제거의 영향 - Ketanserin의 항이뇨 작용이 증추적 작용임이 분명하였다. 따라서 이 증추적 작용이 신경을 통한 작용인지 그렇지 않으면 내인성 물질을 통한 작용인가를 검토하기 위하여 한쪽 신신경을 제거한 후 ketanserin을 경동맥에 투여하여 신장기능의 변화를 정상신장의 기능변화와 비교 관찰하였다.

Table VII은 한쪽 신신경 제거한 후 ketanserin

Table V - Effect of ketanserin (15.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$) injected into the carotid artery on renal function in dogs

Parameters	Control	Times(min) after administration of ketanserin		
		0~10	10~20	20~30
Vol (ml/min)	3.03 ± 0.26	$2.59 \pm 0.26^*$	2.65 ± 0.24	2.68 ± 0.21
GFR (ml/min)	48.6 ± 1.97	48.0 ± 1.58	46.1 ± 2.15	50.5 ± 4.46
RPF (ml/min)	115.3 ± 6.10	112.6 ± 5.94	114.0 ± 8.01	$112.4 \pm 7.58^*$
C_{osm} (ml/min)	4.44 ± 0.45	3.95 ± 0.31	4.11 ± 0.43	4.15 ± 0.48
$C_{\text{H}_2\text{O}}$ (ml/min)	-1.42 ± 0.24	-1.36 ± 0.15	-1.46 ± 0.20	-1.47 ± 0.19
E_{Na} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	433.9 ± 32.45	$364.3 \pm 23.46^*$	378.3 ± 24.12	403.1 ± 28.86
R_{Na} (%)	93.9 ± 0.56	$94.9 \pm 0.76^*$	94.5 ± 0.77	94.2 ± 0.63
E_{K} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	56.2 ± 3.93	$49.8 \pm 3.36^*$	53.4 ± 4.04	58.8 ± 4.16
R_{K} (%)	76.4 ± 3.96	78.6 ± 3.32	76.0 ± 4.33	76.9 ± 2.59
K^+/Na^+ (%)	14.6 ± 3.16	15.5 ± 3.41	15.8 ± 3.66	15.9 ± 2.35

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

Table VI - Effect of ketanserin (50.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$) injected into the carotid artery on renal function in dogs

Parameters	Control	Times(min) after administration of ketanserin		
		0~10	10~20	20~30
Vol (ml/min)	3.59 ± 0.26	$2.71 \pm 0.36^*$	$2.29 \pm 0.25^*$	$2.23 \pm 0.24^*$
GFR (ml/min)	49.0 ± 1.58	49.2 ± 1.89	49.9 ± 1.98	48.6 ± 2.78
RPF (ml/min)	111.6 ± 4.94	111.9 ± 7.05	108.0 ± 6.11	108.8 ± 6.23
C_{osm} (ml/min)	5.14 ± 0.41	$4.25 \pm 0.35^*$	$3.92 \pm 0.25^*$	$3.86 \pm 0.23^*$
$C_{\text{H}_2\text{O}}$ (ml/min)	-1.55 ± 0.09	-1.54 ± 0.17	-1.63 ± 0.12	-1.63 ± 0.09
E_{Na} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	464.3 ± 36.46	$394.5 \pm 33.99^*$	$360.2 \pm 34.22^*$	$384.5 \pm 35.11^*$
R_{Na} (%)	92.9 ± 0.76	$94.5 \pm 0.64^*$	$95.1 \pm 0.60^*$	$94.6 \pm 0.67^*$
E_{K} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	69.0 ± 3.36	$58.3 \pm 4.13^*$	$55.2 \pm 5.18^*$	$55.6 \pm 5.37^*$
R_{K} (%)	88.6 ± 1.61	$76.2 \pm 1.73^*$	$77.8 \pm 1.72^*$	$76.8 \pm 2.41^*$
K^+/Na^+ (%)	14.8 ± 3.41	15.2 ± 2.31	16.0 ± 2.49	14.7 ± 1.63

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

Table VII – Effect of renal denervation on antidiuretic action of ketanserin (15.0 µg/kg) injected into the carotid artery in dogs

Parameters	Control		Times(min) after administration of ketanserin		
			0~10	10~20	20~30
Vol (ml/min)	L	2.14 ± 0.11	2.20 ± 0.15	2.27 ± 0.15	2.15 ± 0.14
	R	1.18 ± 0.08	1.28 ± 0.06	1.25 ± 0.03	1.15 ± 0.05
GFR (ml/min)	L	24.9 ± 2.54	24.6 ± 2.25	26.4 ± 2.74	27.5 ± 2.76
	R	24.2 ± 2.85	23.9 ± 3.35	23.9 ± 3.08	25.4 ± 3.11
RPF (ml/min)	L	66.3 ± 6.77	68.5 ± 6.25	68.0 ± 6.16	69.2 ± 6.93
	R	62.7 ± 6.64	66.1 ± 5.67	64.3 ± 6.40	63.3 ± 5.90
C _{osm} (ml/min)	L	2.65 ± 0.20	2.63 ± 0.20	2.60 ± 0.15	2.69 ± 0.17
	R	1.63 ± 0.14	1.86 ± 0.15	1.75 ± 0.12	1.72 ± 0.10
C _{H₂O} (ml/min)	L	-0.51 ± 0.11	-0.43 ± 0.50	-0.33 ± 0.13	-0.88 ± 0.28
	R	-0.45 ± 0.12	-0.58 ± 0.13	-0.50 ± 0.13	-0.52 ± 0.21
E _{Na} (µEq/min)	L	276.5 ± 20.19	254.0 ± 18.93	242.1 ± 10.48	246.7 ± 12.40
	R	175.2 ± 20.62	167.5 ± 25.15	160.6 ± 22.92	158.9 ± 15.96
R _{Na} (%)	L	92.3 ± 0.35	93.1 ± 0.13	93.7 ± 0.45	95.8 ± 0.34
	R	93.8 ± 0.55	95.1 ± 0.69	95.3 ± 0.57	95.6 ± 0.56
E _K (µEq/min)	L	34.6 ± 4.16	32.8 ± 4.28	31.7 ± 2.83	33.4 ± 2.88
	R	28.3 ± 3.59	27.0 ± 3.81	25.8 ± 2.99	25.4 ± 2.53
R _K (%)	L	72.3 ± 1.18	73.8 ± 1.52	75.7 ± 0.91	75.5 ± 1.04
	R	79.4 ± 0.75	77.5 ± 0.13	78.1 ± 0.37	79.3 ± 0.68
K ⁺ /Na ⁺ (%)	L	13.9 ± 0.88	12.6 ± 0.90	13.0 ± 0.81	15.5 ± 0.80
	R	18.2 ± 2.59	17.1 ± 2.76	16.9 ± 2.29	16.8 ± 2.03

Mean ± S.E. from 6 experiments. Denervation was performed by sectioning the visible nerves on the renal artery and surrounding the renal artery with cotton drenched the 10% alcoholic phenol solution for 20 min. Abbreviations are the same as in Table I and III.

15.0 µg/kg를 bolus로 경동맥 내에 투여한 후 나타난 신장기능의 변화를 관찰한 실험 6 예를 종합한 것이다. Table VII에서는 신경을 제거한 신장이나 그렇지 않은 정상적인 신장이거나 별다른 신장기능의 변화를 관찰할 수 없었다.

Table VIII은 한쪽 신장의 신경을 제거한 후 ketanserin을 증량하여 50.0 µg/kg을 bolus로 경동맥내 투여한 실험을 종합한 것이다. Table VIII에서 나타난 바와 같이 뇨량의 감소가 나타났음은 정맥내의 투여 결과와 같은 양상이었으며, 이 뇨량의 감소 현상이 신경을 제거한 신장에서도 그렇지 않은 신장과 동일하게 나타났다.

신경을 제거한 신경에서의 뇨량은 대조치 2.14 ± 0.11 ml/min에서 첫 기에는 2.15 ± 0.09 ml/min로 변화가 없었으나 그 다음기인 두 번째 기부터는 1.92 ± 0.06, 세 번째 기에서 1.68 ± 0.06, 네 번째 기에서 1.70 ± 0.06 ml/min로 감소하였으며 모두 통계적인 유의성도 나타내었다. 또한 대조신(정상신)에서도 1.18 ± 0.08 ml/min에서 두 번째 기에선 1.00 ± 0.12, 세 번째 기에서 0.92 ± 0.12, 네 번째 기에선 0.85 ± 0.07 ml/min로 역시 유의적인 감소가 나타났다. 이때의 신장기능

의 변화가 양쪽 신장에 다 같이 정맥내 투여시와 같이 C_{osm}과 E_{Na}, E_K의 감소와 R_{Na}와 R_K의 증가현상이 나타났다. 결과적으로 ketanserin의 중추적 항이뇨작용은 신경의 영향에 의하지 않음을 확인할 수 있었다.

고 찰

5-Hydroxytryptamine(5-HT, serotonin)의 수용체중 5-HT₂ 수용체에 대하여 특유한 억제작용을 나타내는 것으로 알려진 ketanserin²⁻⁴⁾ 신장기능에 대한 영향을 개를 이용하여 실험하였다. Ketanserin을 개의 정맥내 투여시 뇨중의 Na⁺과 K⁺의 배설량(E_{Na}, E_K)의 감소와 신세뇨관에서의 Na⁺과 K⁺의 재흡수율(R_{Na}, R_K)의 증가와 더불어 뇨량의 감소현상이 나타났다. Ketanserin을 한쪽 신동맥내에 투여하였을때 정맥투여시와 같이 양쪽 신장에서 다 같이 뇨량의 감소현상이 나타났다. 경동맥내 ketanserin을 투여하는 경우에도 뇨량의 감소현상은 나타났으며 이러한 경동맥내의 ketanserin의 항이뇨작용은 신신경제거에 영향을 받지 않았다. 이상의 결과로 ketanserin은 개에서 중추적인 항이뇨작용을 나타내며 이 항이뇨작용은 신신경에 의

Table VIII – Effect of renal denervation on antidiuretic action of ketanserin (50.0 µg/kg) injected into the carotid artery in dogs

Parameters	Control	Times(min) after administration of ketanserin				
		0-10	10-20	20-30	30-40	
Vol (ml/min)	L	2.14 ± 0.11	2.15 ± 0.09	1.92 ± 0.06*	1.68 ± 0.06*	1.70 ± 0.06*
	R	1.18 ± 0.08	1.08 ± 0.09	1.03 ± 0.12*	0.92 ± 0.12*	0.85 ± 0.07*
GFR (ml/min)	L	24.9 ± 2.54	29.1 ± 3.21	26.4 ± 2.62	27.4 ± 3.19	29.0 ± 3.50
	R	24.2 ± 2.85	25.1 ± 2.73	26.0 ± 2.91	25.4 ± 2.73	25.0 ± 2.36
RPF (ml/min)	L	66.3 ± 6.77	72.8 ± 7.37	70.7 ± 7.49	67.9 ± 6.65	78.0 ± 8.80
	R	62.7 ± 6.64	62.6 ± 4.34	68.2 ± 7.02	68.9 ± 7.00	66.4 ± 9.21
C _{osm} (ml/min)	L	2.65 ± 0.20	2.59 ± 0.15	2.38 ± 0.09	2.26 ± 0.08	2.47 ± 0.07
	R	1.63 ± 0.14	1.68 ± 0.05	1.57 ± 0.05	1.51 ± 0.08	1.48 ± 0.05
C _{H₂O} (ml/min)	L	-0.51 ± 0.11	-0.53 ± 0.10	-0.47 ± 0.08	-0.49 ± 0.11	-0.77 ± 0.01
	R	-0.55 ± 0.12	-0.59 ± 0.08	-0.54 ± 0.11	-0.59 ± 0.06	-0.63 ± 0.06
E _{Na} (µEq/min)	L	276.5 ± 20.19	249.0 ± 12.31*	225.9 ± 9.38*	214.9 ± 11.63*	230.1 ± 9.96*
	R	175.2 ± 20.62	154.4 ± 12.68*	138.8 ± 10.94*	132.7 ± 13.74*	135.6 ± 12.85*
R _{Na} (%)	L	92.3 ± 0.35	94.1 ± 0.47	95.7 ± 1.27*	95.4 ± 0.77*	94.3 ± 0.78*
	R	93.8 ± 0.55	95.7 ± 0.54*	96.3 ± 0.47*	96.2 ± 0.77*	96.2 ± 0.56*
E _K (µEq/min)	L	34.6 ± 4.16	30.0 ± 2.95	27.5 ± 2.69*	28.4 ± 2.11*	28.9 ± 1.91*
	R	28.3 ± 3.59	23.6 ± 1.91	21.3 ± 1.77*	21.5 ± 1.28*	20.2 ± 1.41*
R _K (%)	L	72.3 ± 1.18	79.1 ± 1.18*	78.9 ± 1.78*	82.7 ± 1.94*	79.2 ± 1.41
	R	76.4 ± 0.75	81.7 ± 1.02*	83.2 ± 1.05*	82.4 ± 1.32*	83.6 ± 0.42*
K ⁺ /Na ⁺ (%)	L	13.9 ± 0.88	12.1 ± 1.10	12.3 ± 1.11	13.4 ± 1.38	12.7 ± 1.04
	R	18.2 ± 2.59	17.0 ± 3.24	16.1 ± 2.28	17.9 ± 3.17	12.6 ± 3.84

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

하여 매개되지 아니한다. Ketanserin은 quinazoline 유도체^{1,14)} 로써 순수하고 강력한 5-HT₂ 수용체 차단 의 대표적 약물이며 5-HT₂에 대한 Ki value는 2.1 nM이나, 5-HT₁이나 5-HT₃에는 전혀 결합하지 않는다.^{1,6,7)} 이러한 ketanserin이 개에서 항이뇨작용을 나타내며 이 항이뇨작용이 중추적이라든 근거는 첫째, 정맥내 투여하였을 때 항이뇨적으로 작용하였으며 둘째, 한쪽 동맥내에 ketanserin을 투여하는 경우에도 ketanserin을 투여한 신장(실험신)은 물론 투여하지 않은 신장(대조신)에서도 노량의 감소현상이 나타났으며 셋째, 경동맥내 투여하는 경우에는 정맥내 투여시 작용이 뚜렷하지 않는 적은 양에서도 항이뇨작용이 나타났기 때문이다. 만약 ketanserin의 항이뇨작용이 신장내에서의 직접작용이라면 한쪽 신동맥 내에 투여하였을 경우, 투여신에서만 항이뇨작용이 나타날 것이다. Ketanserin의 투여량이 많았을 경우에는 양측에서 항이뇨작용이 나타날 수도 있으나 이때는 실험신의 작용이 대조신에 나타난 작용에 비하여 현저하게 나타나게 된다. 그러나 본 실험에서는 양측 신장이 다 같은 비율로 노량의 감소현상이 나타난다는 점에서 중추적이라고 고려되며 또한 신장내 직접작용이라면 경동맥내 투

여의 경우에도 정맥내 투여 양 보다 훨씬 많은 양에서는 작용이 나타날 수 있으나 적은 양에서는 그 작용이 나타날 가능성이 극히 희박하다. 그러나 본 실험에서는 정맥내에서 작용을 나타내지 않거나 나타낸다 하여도 아주 미약한 작용을 나타내는 양에서 그 작용이 나타났기 때문에 중추적이라고 고려하는 것이다. 중추신 경계에는 교감신경계를 통한 신경성 기전¹⁵⁾과 antidiuretic hormone(ADH)¹⁶⁾나 natriuretic factor¹⁷⁾ 또는 aldosterone¹⁸⁾ 등을 통한 체액성 기전을 통하여 신장기능 조절에 중요한 역할을 한다. Ketanserin의 중추적 항이뇨작용이 신신경이 매개하지 않는다는 것은 다음에 근거한다. 신장내 분포된 신경은 부교감신경이 어느 정도 있기는 하나 대부분은 교감신경임이 알려져 있다.^{19,20)} 개의 신장에서는 α-adrenergic stimulation이나 low frequency로 전기 자극하면 신세뇨관 특히 근위세뇨관에서의 직접작용에 의하여 Na⁺ 재흡수를 촉진하여 노량의 감소현상이 나타남이 알려져 있다.^{20,21)} 또한 개²²⁾나 흰쥐^{10,23)}에서 신장신경을 제거하면 사구체여과율(GFR)이나 신혈류량(RPF)의 변화없이 근위세뇨관에서의 Na⁺ 배설량(E_{Na})의 증가가 뚜렷하다. 만약에 ketanserin의 중추성 항이뇨작용이

신경을 통한 작용이라면 앞에서 신장 신경기능을 설명한 것처럼 신경을 제거하지 않은 신장에서만 그 작용이 나타나야 하는데도 불구하고 본 실험에서는 양쪽 신장에서 다 같이 나타났다. 그렇기 때문에 ketanserin의 중추적 항이뇨작용을 신경이 매개하는 것으로 생각할 수가 없다. 따라서 ketanserin의 중추적 항이뇨작용은 체액성물질을 통한 것으로 고려할 수 밖에 없으나 체액성 물질중에 어떤 물질인가에 대하여서는 본 실험만으로는 단정할 수 없다. 그러나 ketanserin이 renin-angiotensin system이나 뇌하수체에서의 hormone 분비에 하등의 영향이 없다는 것은 보고⁶⁾된 바 있으므로 ADH나 aldosterone의 분비증가에 의한 항이뇨작용이라고 말할수는 없을 것 같고 natriuretic factor(Na^+ 배설인자)와의 관련을 고려할 수밖에 없다. 1981년 De Bold에 의하여 포유류 심방의 식염수 축출물이 정맥내 투여시 현저한 Na^+ 이뇨(Natriuresis) 및 이뇨작용을 초래한다는 보고가 있다.²⁴⁾ 그리하여 이 물질을 심방나트륨 이뇨인자(Atrial Natriuretic Factor, ANF) 라 명명하였다.²⁴⁾ 그후 1988년 Sudou 등은 돼지의 뇌에서 natriuretic factor(Na^+ 배설인자)을 발견하여 BNP(Brain Natriuretic Peptide)라 이름하였다.²⁵⁾ BNP는 ANF와 구조적인 차이는 있지만 생물학적 활성은 동일하다고 알려져 있다.²⁶⁾ 따라서 ketanserin이 BNP의 억제에 의한 것으로 간주할 수도 있다. Natriuretic factor와 관련될 수 있는 또 한가지 가능성은 Kook 등²⁷⁾ 뇌실내의 5-HT의 이뇨 및 E_{Na} 증가가 세뇨관에서의 Na^+ 재흡수 억제에 기인하며 natriuretic factor가 관여함을 시사한 바 있다. 따라서 5-HT₂의 차단제인 ketanserin이 중추에서 5-HT 수용체를 통한 BNP의 분비작용을 차단하므로써 나타나는 결과가 이 ketanserin의 항이뇨작용의 원인일 가능성이 있다고 고려되나 정확한 것을 규명하기 위해서는 BNP의 측정과 같은 추가 시험이 요구된다.

감사의 말씀

본 연구는 1997~8년도 조선대학교 연구구성비에 의하여 일부 충당되었으며 이에 감사한다.

결 론

5-Hydroxytryptamine(5-HT, serotonin)의 수용체중

5-HT₂ 수용체에 대하여 특유한 억제작용을 나타내는 ketanserin의 신장기능에 대한 영향을 개를 이용하여 실험 하였다. ketanserin을 개의 정맥내에 투여시 뇨중의 Na^+ 과 K^+ 의 배설량(E_{Na} , E_{K})의 감소와 신세뇨관에서의 Na^+ 과 K^+ 의 재흡수율(R_{Na} , R_{K})의 증가와 더불어 뇨량의 감소현상이 나타났다. Ketanserin을 한쪽 신통맥 내에 투여하였을 때 정맥내 투여시와 같이 양쪽 신장에서 다 같이 뇨량의 감소현상이 나타났으며 경동맥 내에 ketanserin을 투여하는 경우에도 뇨량의 감소현상은 나타났다. 이러한 경동맥내의 ketanserin의 항이뇨작용은 신장신경 제거에 영향을 받지 않았다. 이상의 결과로 보아 ketanserin은 개에서 중추적 항이뇨작용을 나타내며 이 중추적 항이뇨작용은 신장신경에 의하여 매개되지 아니함을 시사한다.

문 헌

- 1) Van Nueten, J. M., Janssen, P. A. J., Van Beek, J., Xhonneux, R., Verbeuren, T. J. and Vanhoutte, P. M. : Vascular effects of ketanserin (R41468), a novel antagonist of 5-HT₂ serotonergic receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **218**, 217 (1981).
- 2) Leysen, J. E. and Laduron, P. M. : A serotonergic component of neuroleptic receptors. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **230**, 337 (1977).
- 3) Leysen, J. E., Awouters, F., Kenis, L., Laduron, P. M., Vandenberg, J. and Janssen, P. A. J. : Receptor binding profile of R41468, a novel antagonist at 5-HT₂ receptors. *Life Sci.* **28**, 1015(1981).
- 4) Leysen, J. E., Niemegeers, C. J. E., Tollenaere, J. P. and Laduron, P. M. : Serotonergic component of neuroleptic receptors. *Nature (Lond).* **272**, 168 (1978).
- 5) De Cree, J., Leempoels, J., De Cock, w., Geukens, H. and Verhaegen, H. : The antihypertensive effects of a pure and selective serotonin-receptor blocking agent (R 41468) in elderly patients. *Angiology.* **32**, 137 (1981).
- 6) Gilman, A. G., Rall, T. W., Nies, A. S. and Taylor, P. : The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed. *Peragmon Press, Singapore.* p. 595 (1991).
- 7) Janssen, P. A. J. : 5-HT₂ receptor blockade to study serotonin-induced pathology. *Trends Pharmacol. Sci.* **5**, 198 (1983).

- 8) Kim, Y. N. : Influence of Ketanserin on the tryptaminergic regulation of renal function. Doctors Dissertation, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Graduate school, Chonnam Univ (1988).
- 9) 고석태, 나한광, 최인 : 5-Hydroxytryptamine(5-HT)이 개의 신장기능에 미치는 영향. 응용약물학회지. 4, 7 (1996).
- 10) Elsa, B. R., Romulo, E. C., Enriqcee, P. M., Robert, A. M. and Carl, W. G. : Effect of acute unilateral renal denervation in the rat. *J. Clin. Invest.* 56, 208 (1975).
- 11) Phllips, R. A. : Analytical methods of creatinine. In, Quantitative clinical chemistry, Vol. 2, Methods, edited by Peters, J. P. and vanslyke, D. P., Williams & Willkins, New York (1944).
- 12) Smith, H. W. Finkelstein, N., Aliminosa, L., Crawford, B. and Graber, B. : The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. *J. Clin. Invest.* 24, 388 (1945).
- 13) Snedecor, G. W. and Cochran, W. G. : *Statistical Methods*, Iowa Univ., 7th ed. (1980)
- 14) Leysen, J. E., Niemegeers, C. J. E., Van Nueten, J. M. and Laduron, P. M. : [3H]-Ketanserin (R41468), a selective ³H-ligand for serotonin 2 receptor binding sites : Binding properties, brain distribution and functional role. *Mol. Pharmacol.* 21, 301 (1981).
- 15) Gottschaek, C. W. : Renal nerves and sodium excretion. *Ann. Rev. Physical.* 41, 229 (1979).
- 16) Hayo, R. H. and Levine, S.D. : *Phathophysiology of water metabolism*. In, *Kidney*, edited by Brenner & Rector, Saunders. p. 777 (1981).
- 17) Needleman, P., Adams, S. P., Cole, B. R., Currie, M. G., Geller, D. M., Michener, M. L., Saper, C. B., Schwarz, D. and Standaert, D. G. : Atriopeptin as cardiac hormones. *Hypertension* 7, 469 (1985).
- 18) Gilman, A. G., Rall, T. W., Nies, A., S. and Tayler, P. : *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th ed. *Pergamon press, Singapore.* p. 725, p.1439 (1991).
- 19) Pitts, R., T. : *Physiology of the Kidney and Body Fluids*. Chicago, Yearbook Medical Publ. p. 150 (1968).
- 20) Slick, G. L., Agilera, A. J., Zambrack, E. J., DiBona, G. F. and Kaloyanides, G. F. : Renal neuroadrenergic transmisson. *Am. J. Physiol.* 229, 60 (1975).
- 21) Bello-Reuss, E., Trevino, D. U. and Gottschaek, C. W. : Effect of sympathetic renal nerve stimulation on proximal water reabsorbtion. *J. Clin. Invest.* 57, 1104 (1976).
- 22) Nomura, G., Takabatake, T., Arai, S., Unv, D., Shimao, M. and Hattori, N. : Effect of acute unirateral renal denervation on tubular sodium reabsorption in dog. *Am. J. Physiol.* 232(1), F16 (1977).
- 23) Bello-Reuss, E., Pastoriza-Munoz, E. and Colinders, R. E. : Acute unilateral renal denervation in rats with extra cellular volume expansion. *Am. J. Physiol.* 232(1), F26 (1977).
- 24) De Bold, A. J., Borenstein, H. B., Veress, A. T. and Sonnenberg, H. : A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.* 28, 89(1981).
- 25) Sudoh, T., Kangawa, K., Minamino, N. and Matsuo, H. : A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 332, 78 (1988).
- 26) Struthers, A. D. : *Atrial Natriuretic Factor*. Blackwell Scientific Publications, London, p. 232 (1990).
- 27) Kook, Y. J., Kim, K. K., Min, J. S., Lim, Y. C. and Kook, H. : Studies of tryptaminergic regulation of rabbit renal function. *Chonnam J. Med. Sci.* 1, 139 (1988).