

## 모체혈장 및 태자혈장간의 $\text{Li}^+$ 농도 경사의 특성에 관한 연구

서울대학교 의과대학 생리학교실

심 재 식 · 성 호 경

(1987년 4월 15일 접수)

= Abstract =

### A Study on the Characteristics of Lithium Concentration Gradient between Maternal and Fetal Plasma in Rabbits

Jae Sik Shim and Ho Kyung Sung

*Department of Physiology, College of Medicine, Seoul National University*

This study was carried out to investigate the characteristics of lithium concentration difference between maternal and fetal plasma and the effect of previous lithium loading on rapid transplacental transport of large amounts of lithium.

Pregnant rabbits at 20~22 days of gestation were divided into two groups: chronic  $\text{Li}^+$  injection group and chronic plus acute  $\text{Li}^+$  injection group. Small amounts of  $\text{LiCl}$  (1 mmol/kg per day) were given intraperitoneally to all rabbits of both group, for 5 days before sacrifice. The rabbits of chronic plus acute injection group, received additional intravenous injections of large amounts of  $\text{LiCl}$  (2 mmol/kg) one hour before sacrifice.

Maternal arterial blood, placental sinus blood, fetal blood and amniotic fluid were drawn and analyzed for the plasma concentrations of  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  and  $\text{K}^+$  and for osmolartiy.

Followings are the results obtained.

1) There was no difference in the  $\text{Li}^+$  concentration between maternal plasma and placental sinus plasma in chronic lithium group, although the  $\text{Li}^+$  concentration of placental sinus plasma was slightly lower than that of maternal arterial plasma in the chronic plus acute lithium group.

2) The  $\text{Li}^+$  concentration of fetal plasma was much lower than that of placental sinus plasma in both groups, the ratio being  $0.76 \pm 0.250$  (mean  $\pm$  95% confidence interval) for the chronic  $\text{Li}^+$  group and  $0.78 \pm 0.366$  for the chronic plus acute  $\text{Li}^+$  group.

3) The ratio of  $\text{Li}^+$  concentration of fetal plasma to maternal arterial plasma was  $0.71 \pm 0.196$  in the chronic group and  $0.59 \pm 0.261$  in the chronic plus acute group.

4)  $\text{Li}^+$  concentration of amniotic fluid was much higher than that of fetal plasma in the chronic  $\text{Li}^+$  group but not significantly different in the chronic plus acute  $\text{Li}^+$  group.

5) An acute loading of  $\text{Li}^+$  did not produce any detectable changes in  $\text{Na}^+$  and  $\text{K}^+$  concentrations and osmolarity of the maternal plasma.

The above results may suggest that:

③ The placental barrier maintains steady state lithium concentration gradient between placental

이 논문은 1986년 서울대학교병원 임상연구비의 보조로 이루어졌음.

sinus plasma and fetal plasma.

⑥ In rabbits chronically treated with  $\text{Li}^+$  the steady state  $\text{Li}^+$  gradient is established within one hour after an acute  $\text{Li}^+$  loading, provided that the  $\text{Li}^+$  concentration in the maternal plasma is less than 4 mmole/l.

**Key Word:** Mother-Fetus-Amniotic fluid,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , Osmolarity.

### 緒 論

胎仔의 內環境이 母體와 完全하게 平衡을 이루고 있지 않는 것은(Baker et al. 1975; Boyd & Lund, 1981) 代謝差에 緣由하는 것도 있지만(Streeter & Rosso, 1981), 胎盤 障壁에 의해서 相互間의 物質交換이 制限 또는 促進되는데에 보다 큰 原因을 두고 있다. 胎仔의 臍帶 血管內 血液이 胎盤 血液洞內 血液과 物質交換을 이루는데에는 胎仔의 臍帶 毛細血管壁 以外에 trophoblast를 經由해야 하므로 胎盤障壁은 주로 trophoblast에 있다고 볼 수 있다(Ghishan & Pierce, 1982).

一般 細胞膜을 쉽게 通過할 수 있는 脂肪溶解性 物質들과 一部分의 非脂肪溶解性 物質들은 trophoblast에서도 容易하게 移動된다(Dilts, 1981). 즉 脂肪溶解性 物質中 酸素, 二酸化炭素 등은 trophoblast의 pore部分뿐만 아니라 넓은 脂肪膜을 통하여 擴散하므로 單純擴散과 媒質媒介性 擴散으로 이루어지되 대체로 移動거리가 짧은 肺胞에서의 通過速度와 크게 다를 것이 없으며(Dilts, 1981; Gurtner et al. 1982), 脂肪酸이나 脂溶性 아미노酸들도 비록 分子가 크기는 하나 擴散을 통하여 胎仔 血漿과 母體 血漿 사이에 별다른 濃度差를 나타내지 아니한다(Dancis et al. 1980). 한편 非脂肪溶解性이고 水溶性인 物質들 가운데에서도 urea,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  등은 充分한 擴散으로 胎仔血漿과 母體血漿 사이에 쉽게 平衡이 이루어지며(Faber & Hart, 1967; Bissonnette 등, 1979; Dancis et al. 1981),  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$  등은  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  등 보다 分子가 커서 相對的으로 擴散速度가 느리지만, trophoblast는 이들을 能動的으로 移動시켜서 胎仔血漿 濃度는 母體血漿 濃度보다 오히려 높으며(Bruns et al. 1978; Ghishan & Pierce, 1982), 葡萄糖은 能動的 運搬과 胎仔의 높은 利用度 때문에 높은 濃度傾斜을 誘發하여 移動이 더욱

促進된다(Schneider et al. 1981).

아미노산들도 能動的 運搬으로 villous membrane을 迅速히 移動하며(Phillipps et al. 1978; Schneider et al. 1979; Boyd & Lund, 1981) 비타민들도 擴散이외에 能動的 運搬手段으로 移動이 促進되고 있다(Baker et al. 1981; Streeter & Rosso, 1981).

그러므로 胎仔의 成長 및 代謝에 緊要한 物質들은 胎盤障壁에 의해서 供給이 除限받는다기 보다는 trophoblast에서 飽和에 必要한 期間의 遲延이 있을뿐 오히려 均衡水準 以上으로 母體로부터 胎仔로 移動되고 있다.

그러나 胎仔의 成長 및 代謝에 影響을 줄 憂慮가 있는 steroid는 蛋白과의 結合으로 移動이 除限될 뿐만 아니라 일단 trophoblast에 들어온 것이라도 母體側으로 되돌아 나가든지 細胞內에서 代謝되어 胎仔로의 移動은 極도로 除限 받는다(Dancis et al. 1980).

한편 正常的으로 生體組織에 存在하지 않으면서 成長에 關係없는 物質들 가운데 많은 것들은 胎盤에서 移動이 抑制받는다, 예컨대  $\text{Cd}^{++}$ 은 rat의 境遇 妊娠 16日以後에는 전혀 胎盤障壁을 通過할 수 없으며(Ahokas & Dilts, 1979) 母體에 投與한 藥物들은 대부분은 通過가 되더라도 藥物의 物理化學的 性質에 따라 심히 制限을 받으며 胎仔血漿 濃度는 母體血漿 濃度の 5~20%에 不過하다(Lipshitz et al. 1982).

$\text{Li}^+$ 은  $\text{Na}^+$ 과 같은 알카리 金屬으로서 正常生體內에는 極微量이 存在하고 있을 뿐이므로 存在意義가 거의 없는 物質이지만 利尿劑나 躁症治療劑로서(Williams & Gyory, 1976) 흔히 利用되고 있는 一種의 治療藥物이다. 水溶液中에서의 크기가  $\text{Na}^+$ 과 類似하고 細胞膜을 통하여 細胞內로의 移動에 주로  $\text{Na}^+$  專用運搬體를 利用하여 擴散하여 들어가나(Sarkadi et al. 1978) 透過性은  $\text{Na}^+$ 보다

적어서 赤血球膜을 通過하여 一定한 平衡에 到達하는데에 24時間이 所要되며 (Frazer et al. 1973; Tosteson, 1981) 神經細胞膜을 通過하여 細胞內外間 恒定狀態를 形成하는데에는 8時間이 걸린다 (Ehrlich & Diamond, 1980). 細胞外로의 移動도 Na<sup>+</sup>과 競爭하나 移動量은 Na<sup>+</sup>의 1/8~1/25 (Sarkadi et al, 1978)에 不過하다. 이와같이 Li<sup>+</sup>의 細胞內外로의 移動은 長時間이 所要되지만, 吸收經路가 胎盤과 類似한 段階를 거치는 腸管上皮細胞에서의 通過는 比較的 迅速하여 1~2時間이면 腸管内 Li<sup>+</sup>이 完全히 吸收되며 (Schou et al. 1970) 腎細尿管 上皮細胞에서의 Li<sup>+</sup>移動도

Na<sup>+</sup>의 移動速度에는 미치지 못하나 Na<sup>+</sup>의 1/3~1/4水準에서 迅速히 이루어지는 등 (Hecht et al. 1978) Li<sup>+</sup>의 細胞膜을 통한 移動은 대체로 正常生體內 存在物質들에 比하여 낮으며 移動速度 및 平衡濃度傾斜는 臟器組織에 따라 커다란 差異를 나타내고 있다. Sung & Kim(1984)은 妊娠家兔에게 前處置없이 大量의 Li<sup>+</sup>을 投與하고 胎仔血漿 Li<sup>+</sup>濃度を 母體血漿 濃도와 比較한 實驗에서 胎盤이 Li<sup>+</sup>에 대하여 制限의 移動을 許容한다고 報告한 바 있다.

이 論文은 胎盤의 Li<sup>+</sup>에 대한 制限의 移動을 進一步 具體化하기 위하여 사람과 類似하게 엷은 胎盤障壁을 지닌 妊娠토끼를 對象으로 妊娠後 滿朔日인 27~29일에 到達하기 5日前부터 每日 少量의 LiCl를 投與하고 胎仔血漿 Li<sup>+</sup>濃도와 母體血漿 濃度を 測定하여 마지막 投與後 적어도 24時間이 經過한 다음에 兩者 사이에 均衡이 이루어지는가 與否를 觀察하였고, Li<sup>+</sup>으로 前處置한 다른 토끼들에게는 다시 大量의 Li<sup>+</sup>을 投與後 1時間에서의 濃度差를 測定한 것인바 母體와 胎仔間 Li<sup>+</sup>濃度差의 特徵과 함께 量感受性(level-sensitive) 移動의 促進 또는 抑制의 有無를 檢討한 것이다.

## 實驗方法

### 1. 實驗動物

滿朔豫定日을 孕胎後 27~29일로 잡고 滿朔 近接日에 試料를 채취하기 위하여 孕胎後 20~22日

째 되는 妊娠토끼 16마리를 實驗에 使用하였다.

토끼들을 每日 1 mmol/kg씩 5日間 腹腔內로 投與한 慢性 LiCl 投與群과, 같은 方法으로 5日間 投與하고 마지막 投與後 24時間에 2 mmol/kg를 靜脈으로 1回 投與한 慢性 및 急性 LiCl 投與群의 2群으로 나누고 各群에 各各 8마리씩을 任意로 分配하여 實驗期間中 1마리씩 別도 飼育하였다.

### 2. 實驗方法

兩群의 모든 토끼들은 表 1과 같이 1日 1回씩 5日 동안 每日 午前 10~12時 사이에 LiCl(1 mmol/ml) 溶液을 體重 kg當 1 mmol의 比率로 腹腔內로 注射하였다. 5日째 投與後에는 絶食시키고 24時間이 經過한 다음에 實驗을 施行하였다.

모든 토끼에게 體重 kg當 30 mg의 Nembutal을 靜脈을 통해서 注射하여 癡醉시키고 토끼들을 토끼 固定臺 위에 仰臥位로 固定하였다. Heparin을 體重 kg當 1,000 IU의 比率로 靜脈注射하여 全身을 抗凝固處理하고난 다음, 頸動脈과 頸靜脈을 露出하여 各各에 心臟方向으로 카테터를 插入하였다. 靜脈카테터는 LiCl溶液(慢性 및 急性 實驗群)과 葡萄糖 및 食鹽水의 混合溶液 注入通路로 利用하도록 措處하여 두었고, 頸動脈카테터는 血壓變換器를 거쳐서 記錄裝置(MX6, Device)에 連結하여 動脈血壓을 繼續 監視하도록 措置하였으며 同時에 動脈血 採取通路로 利用하였다.

靜脈카테터에 連結된 恒速注入펌프(5201, Scientific & Research Instruments, England)를 통해서

Table 1. Time schedule for Li<sup>+</sup> administration to rabbits

		D-1	D-2	D-3	D-4	D-5	D-s
Groups	Methods of Li <sup>+</sup> administration						
I	I. P.	-----					
II	I. P.	-----					
	I. V.						

I. P. : intraperitoneal injection, 1mmol/kg

I. V. : intravenous injection, 2mmol/kg

D-s. : Day of sacrifice

2.5% 葡萄糖과 0.45% 食鹽水の 混合溶液을 分當 0.2~1 ml의 速度로 20~30分間 注入하여 血壓이 安定되기를 기다렸다. 血壓이 安定된 다음 表 1과 같이 慢性投與群은 그대로, 慢性 및 急性 LiCl 投與群의 토끼들에게는 LiCl溶液(2 mmol/ml)을 體重 kg當 2 mmol의 比率로 靜脈內로 單1回 注入하고 30分을 기다렸다. LiCl溶液 投與後 30分에 早速히 腹壁을 切開하여 妊娠子宮을 露出시켜 두었으며 1時間에 모든 試料들을 同時に 採取하였다. 胎仔의 血液은 2~3마리의 胎仔를 對象으로 心穿刺하여 採血하였으며, 採血이 容易하지 않은 境遇에는 頸部를 切斷하여 흐르는 血液 約 2 ml를 收集하였다. 同時に 같은 양의 羊水와 胎盤血液洞 血液을 採取하였는데 胎盤血液洞 血液은 採取가 어려워서 胎盤組織液이 部分的으로 混合된 것들이 있었다. 같은 時間에 母體動脈血 2 ml를 頸動脈을 통하여 採取하고 採取한 모든 血液과 羊水는 即時 遠心沈澱하여 上清液을 分離하였다.

電解質 및 滲透質 濃度 測定 : 分離한 血漿들과 羊水內 Li<sup>+</sup>濃度는 原子吸光度計(SP 1,900, Pye Unicam)를 使用하여 測定하였는데 標準溶液의 組成은 表 2와 같다. Na<sup>+</sup> 및 K<sup>+</sup> 濃度는 火焰光度計(430, Corning)를 利用하여 測定하였다. 滲透質 濃度는 Osmometer(3W, Advance Osmometer)를 使用하여 測定하였다.

### 3. 成績處理

分離하여 얻은 血漿 및 羊水는 分量이 不足하여 測定이 어려운 것들이 있었으므로 表에 表示된 成績들은 測定이 可能하였던 모든 試料의 測定值들

Table 2. Composition of Li<sup>+</sup> standard solutions

Li <sup>+</sup> concentration (mmol/l)	1mmol/l Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> solution (ml)	5.6mmol/l NaCl solution (ml)	distilled water (ml)
0	0	10	90
0.05	5	10	85
0.1	10	10	80
0.2	20	10	70

을 統合하여 處理한 것이며, 區分間의 有意性檢定은 student's t-test를 施行하여 95% 確率水準을 有意한 差異로 認定하였고, 區分間 Li<sup>+</sup>농도 比率은 95% 信賴限度로 提示하였으며, 區分間의 相關性은 回歸方程式을 얻고 相關係數를 구하여 有意性을 檢討하였다.

### 實驗成績

LiCl을 體重 kg當 1 mmol의 比率로 5日동안 1日 1回씩 腹腔內로 注射한 다음 마지막 注射後 24時間에 보인 Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> 및 滲透質 濃度에 관한 成績을 表 3에 表示하였다. 母體 動脈 血漿 Li<sup>+</sup>濃度는 1.5±0.20 mEq/l(平均±標準誤差)이었고 胎盤 血液洞 血漿 濃度는 1.5±0.27 mEq/l로서 動脈 血漿과 胎盤 血液洞 血漿 사이에 Li<sup>+</sup>濃度의 差異가 전혀 없었는 바 兩區分 사이에는 平衡이 이루어졌다고 볼 수 있다. 그러나 이때 胎仔 血漿 Li<sup>+</sup>濃度는 1.1±0.21 mEq/l로서 母體血漿이나 胎盤 血液洞 血漿 濃度보다 顯著히 낮았는 바(p<0.05), Li<sup>+</sup>投與後 24時間이 經過한 다음에 相當量이 胎盤障壁을 通過하여 胎仔血漿에서 檢出이 되기는 하지만 胎盤障壁에 의하여 制限을 받고 있음을 알 수 있었다. 그러나 羊水內 Li<sup>+</sup>濃度는 2.0±0.31 mEq/l로서 이 값은 胎仔血漿 Li<sup>+</sup>濃度보다 顯著히 높았으며(p<0.05), 母體血漿 濃度보다도 높았는바, 胎仔血漿으로 移行되어온 Li<sup>+</sup>중 적어도 一部分은 胎仔尿로 排泄되었다고 생각할 수 있다.

母體動脈血漿 Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> 및 滲透質 濃度는 各各 137.4±5.71, 4.4±0.72 mEq/l 및 314.1±6.66 mosm/l로서 變幅이 컸으나 5日間의 Li<sup>+</sup> 投與로써는 이들 電解質 濃度가 정상수준(Sung & Kim, 1984)에 있음을 알 수 있었다. 그러나 胎盤血液洞 血漿 濃度들은 各各 114.3±4.56, 30.5±3.78 및 307.3±17.74들로서, 動脈血漿에 비하여 顯著한 差異를 나타내고는 있으나, 血液洞 血液 採取에 어려움이 많아서 胎盤組織의 細胞內 및 外液이 相當量 流入되었으므로, 本 成績을 土臺로 云謂할 것은 못된다. 그러나 胎仔 血漿에서의 이들 濃度는 各各 124.4±9.37, 4.7±0.77, 337.4±31.63들이었지만 變幅이 컸기 때문에 母體血漿內 濃度들과의

**Table 3.** Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> concentrations and osmolarity of maternal arterial plasma, placental sinus plasma, fetal plasma and amniotic fluid of rabbits treated with LiCl (1mmol/kg-day, I. P.) for 5 days

	Li <sup>+</sup> (mEq/l)	Na <sup>+</sup> (mEq/l)	K <sup>+</sup> (mEq/l)	Osmolarity (mosm/l)
Maternal plasma	1.5 ± 0.20	137.4 ± 5.71	4.4 ± 0.72	314.1 ± 6.66
Placental sinus plasma	1.5 ± 0.27	114.3 ± 4.56	30.5 ± 3.78	307.3 ± 17.74
Fetal plasma	1.1 ± 0.21*	124.4 ± 9.37	4.7 ± 0.77	337.4 ± 31.63
Amniotic fluid	2.0 ± 0.31**	147.3 ± 5.31	5.2 ± 0.31	318.5 ± 9.88

Note : Placental sinus blood samples were contaminated with intra-and extracellular fluid of placental tissue.

\* : p < 0.05 as compared with maternal arterial plasma and placental sinus plasma.

\*\* : p < 0.05 as compared with fetal plasma

**Table 4.** Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> concentrations and osmolarity of maternal arterial plasma, placental sinus plasma, fetal plasma and amniotic fluid 1 hour after intravenous injection of LiCl (2mmol/kg) to rabbits pretreated with LiCl (1mmol/kg-day, I, P.) for 5 days

	Li <sup>+</sup> (mEq/l)	Na <sup>+</sup> (mEq/l)	K <sup>+</sup> (mEq/l)	Osmolarity (mosm/l)
Maternal plasma before LiCl injection	1.3 ± 0.24	139.9 ± 2.37	2.9 ± 0.21	299.3 ± 2.80
Maternal plasma after LiCl injection	4.2 ± 0.62	131.1 ± 2.12	2.9 ± 0.32	303.8 ± 3.58
Placental sinus plasma	3.4 ± 0.33*	110.9 ± 5.16	32.8 ± 3.82	289.6 ± 11.76
Fetal plasma	2.5 ± 0.36**	118.3 ± 4.84	4.7 ± 1.03	292.8 ± 23.82
Amniotic fluid	2.5 ± 0.34	139.0 ± 1.73	5.1 ± 0.42	318.0 ± 5.31

Note : See Table 3.

\* : p < 0.05 as compared with maternal plasma after acute LiCl I.V.

\*\* : p < 0.005 as compared with placental sinus plasma.

**Table 5.** Lithium concentration ratios of fetal plasma to placental sinus plasma or maternal arterial plasma in the chronic LiCl-and the chronic plus acute LiCl group

Ratio	Fetal/Placental	Fetal/Maternal arterial
Chronic LiCl	0.76 ± 0.250	0.71 ± 0.196
Chronic plus acute LiCl	0.78 ± 0.366	0.59 ± 0.261

Data are mean ± 95% confidence interval.

사이에 有意한 差異를 찾을 수는 없었다. 羊水內 濃度들도 母體 動脈血漿이나 胎仔血漿과의 사이에 有意한 差異를 보이지는 않았다.

5日間 慢性으로 LiCl(1 mmol/kg)을 投與한 다음 6日째에 다시 大量의 LiCl(2 mmol/kg)를 靜脈內로 投與하기 前과 投與後 1時間에서의 成績을 表 4에 表示하였다. 大量의 LiCl를 投與하기 前의 母體靜脈 血漿 Li<sup>+</sup>濃度는 1.3±0.24 mEq/l로서 慢性 投與群에서의 成績과 다를 바 없었으며, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> 및 滲透質 濃度들도 各各 139.9±2.37, 2.9±0.21 및 299.3±2.80로서, 慢性 投與群에 비하여 별다른 差

異를 볼 수는 없었다. LiCl投與後 1時間에서의 母體動脈血漿 Li<sup>+</sup>濃度は 4.2±0.62 mEq/l이었다. 한편 Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> 및 滲透質濃度は 各各 131.1±2.12, 2.9±0.32 mEq/l 및 303.8±3.58 mosm/l등으로서, 2 mmol/kg의 LiCl投與 自體가 母體動脈血漿內 이들 物質들의 濃度에는 別다른 影響을 미치지 않음을 알 수 있었다.

大量的 LiCl 投與後에 보인 胎盤血液洞血漿 Li<sup>+</sup>濃度は 3.4±0.33 mEq/l로서 母體動脈血漿濃도에 비하여 顯著히 낮았는 바(p<0.05), LiCl 投與後 적어도 1時間까지는 母體動脈血漿과 胎盤血液洞血漿사이에서 아직 Li<sup>+</sup>濃度の 平衡이 이루어지지 않음을 알 수 있었으며, 다른 實驗에서의 報告와 類似하였다(Sung & Kim, 1984). 이 때 胎仔血漿 Li<sup>+</sup>濃度は 2.5±0.36 mEq/l로서 胎盤血液洞血漿 Li<sup>+</sup>濃도에 비하여 顯著히 낮았는 바(p<0.005), 胎盤血液洞血漿으로부터의 移動이 繼續되고 있든가, 그렇지 않으면 胎盤血液洞血漿과 胎仔血漿 사이에 濃度傾斜를 遲로 恒定狀態를 維持하고 있든가 하는 두 가지의 可能性을 생각할 수 있다. 그러나 이 때 羊水內 Li<sup>+</sup>濃度は 2.5±0.34 mEq/l로서 胎仔血漿濃도와 類似한 水準이었는데, LiCl 投與後 적어도 1時間에는 羊水內로의 Li<sup>+</sup>損失이 그리 크지 않음을 알 수 있었다. 이 때 胎盤血液洞血漿이나 胎仔血漿 및 羊水內 Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> 및 滲透質濃度들은 LiCl를 慢性的으로 投與하였던 토끼들에서의 成績(表 3參照)과 差異가 없었으므로 本實驗에 使用된 用量範圍內에서는 LiCl 投與가 이들 體液 區分內 電解質 代謝에 變動을 주지 않는다고 볼 수 있다.

胎盤血液洞血漿 Li<sup>+</sup>濃도와 胎仔血漿 Li<sup>+</sup>濃度間에는 兩群에서 모두 有意한 差異를 보였으므로 胎仔血漿 Li<sup>+</sup>濃度 對 胎盤血液洞血漿 Li<sup>+</sup>濃도의 比率를 計算하여 表 5에 表示하였다. 慢性 LiCl 投與群의 胎仔血漿 Li<sup>+</sup>濃度 對 胎盤血液洞血漿 Li<sup>+</sup>濃度 比率는 0.76±0.25(95% 信賴範圍)이었으므로 LiCl 投與後 24時間이 經過한 다음에도 이들 區分 사이에서 Li<sup>+</sup>의 平衡이 아직 이루어지지 않았던지 또는 이들 區分間에는 이 水準의 濃度傾斜를 遲로 恒定狀態를 나타낸다고 생각할 수 있다. 이 때 母體動脈血漿과 胎盤血液洞血漿 사이에는 Li<sup>+</sup>

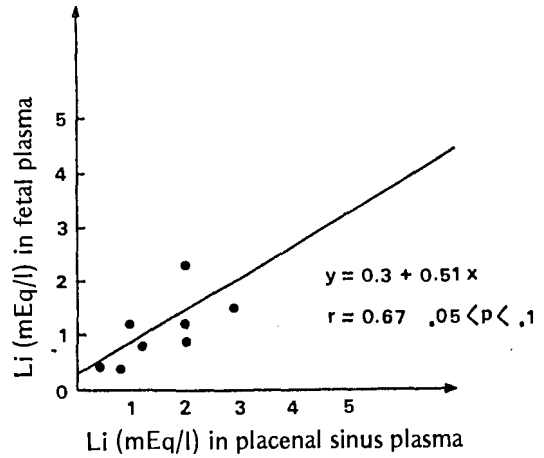


Fig. 1. Relation of fetal plasma Li<sup>+</sup> concentration to placental sinus plasma Li<sup>+</sup> concentration in chronic Li<sup>+</sup> group.

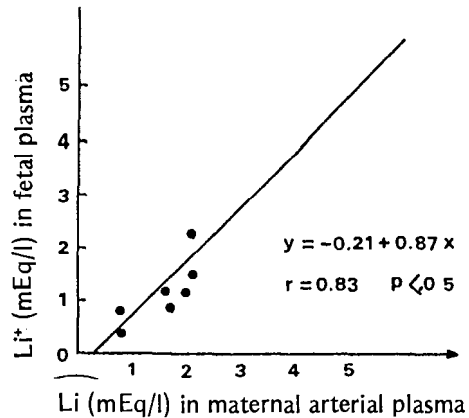


Fig. 2. Relation of fetal plasma Li<sup>+</sup> concentration to maternal arterial plasma Li<sup>+</sup> concentration in chronic Li<sup>+</sup> group.

의 濃度差가 없었으므로(表 3 參照) 胎仔血漿 Li<sup>+</sup>濃度 對 母體動脈血漿 Li<sup>+</sup>濃度 사이의 比率를 計算하면 0.71±0.196(95% 信賴範圍)으로서 胎盤血漿濃도와 의 比率과 類似한 것이었다. 急性으로 大量的 LiCl를 投與한 群의 胎仔血漿 Li<sup>+</sup>濃度 對 胎盤血液洞血漿 Li<sup>+</sup>濃度 사이의 比率는 0.78±0.366으로서, 變幅이 크기는 하였으나 그 水準은 慢性 投與群에서의 類似하였으므로 慢性 投與群에서

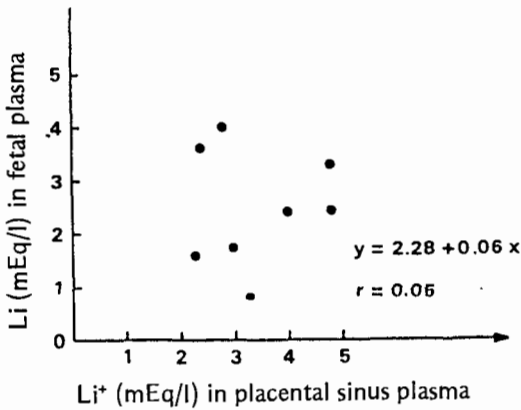


Fig. 3. Relation of fetal plasma Li<sup>+</sup> concentration to placental sinus plasma Li<sup>+</sup> concentration in chronic plus acute LiCl injection group.

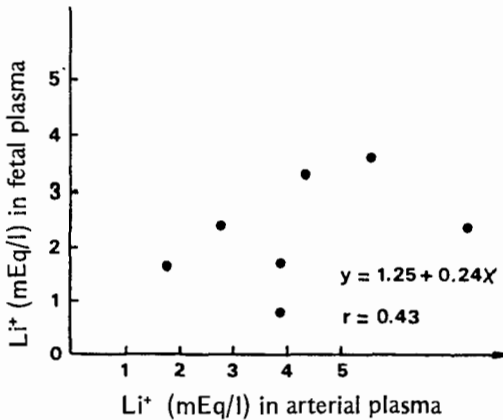


Fig. 4. Relation of fetal plasma Li<sup>+</sup> concentration to maternal arterial plasma Li<sup>+</sup> concentration in chronic plus acute LiCl injection group.

그 비률이 1이 되지 않는 이유는 LiCl 투여後 24 시간에서도 Li<sup>+</sup>移動이繼續되고 있기 때문이 아니라 태盤障壁이 兩區分 사이에 일정한 濃度傾斜를 유지시키고 있기 때문인 것으로 생각되며 한편 적어도 LiCl로 前處置한 토끼에서는 急性으로 LiCl를 투여하더라도 태盤障壁을 통한 Li<sup>+</sup>의 移動은 1時間 以內에 恒定狀態에 도달한다고 생각할 수 있

다. 그러나 胎仔 血漿 Li<sup>+</sup>濃度 對 母體 動脈血漿 Li<sup>+</sup>濃度 사이의 比率은  $0.59 \pm 0.261$ 로서 顯著히 낮았는데 이는 母體 動脈血漿 Li<sup>+</sup>과 胎盤 血液洞 血漿 Li<sup>+</sup>간에는 아직 平衡이 이루어지지 않았음을(表 4) 나타내는 것으로 생각된다.

胎仔 血漿 Li<sup>+</sup>농도와 胎盤 血液洞 血漿 Li<sup>+</sup>농도 또는 母體 動脈血漿 Li<sup>+</sup>농도사이의 比率이 일정하게 維持되고 있었으므로 이들 사이의 相關關係를 보기 위하여 scatter gram을 製圖하여 分析하여 보았더니, 胎仔 血漿 Li<sup>+</sup>濃도와 胎盤 血液洞 血漿 Li<sup>+</sup>濃도 또는 母體 血漿 Li<sup>+</sup>濃도 사이에는 相關係數가 各各 0.67 및 0.83으로서 有意水準에 近接하거나 有意한 相關關係(各各  $0.05 < p < 0.1$  또는  $p < 0.05$ )를 나타내었다(圖 1 및 圖 2).

그러나 Li<sup>+</sup>을 急性으로 追加 投與한 群의 胎仔 血漿 Li<sup>+</sup>濃도와 胎盤 血液洞 血漿 Li<sup>+</sup> 또는 母體 動脈 血漿 Li<sup>+</sup>濃도 사이의 相關關係는 各各  $r = 0.05$  및  $r = 0.43$ 으로서 有意성이 없었다(圖 3 및 圖 4).

## 考 察

經口的으로 攝取한 Li<sup>+</sup>은 腸管에서 急速히 吸收되기 始作하여 攝取後 數分이면 이미 組織液에서 檢出되기 始作하며, 다른 毛細血管에서와 같이 絲絨體를 쉽게 通過하여 攝取後 15分에는 이미 尿中에서 檢出되기 始作하지만, 腸에서의 吸收가 一時에 이루어지는 것은 아니어서 1~2時間이 지나야 尿中 濃度の 最高值를 보인다(Baer, 1973).

絲絨體에서 濾過된 Li<sup>+</sup>은 大部分이 尿中으로 排泄되지만, 腎細尿管을 通過하는 동안 一部分은 細尿管에서 早速히 再吸收되고(Meyers et al. 1980), 그 중 다시 一部分은 腎隨質에 蓄積되며(Dousa & Barnes, 1976; Manuel & Susan, 1977) 部分的으로는 腎靜脈을 통하여 系統循環內로 復歸한다(Sung & Earm, 1982). 그러므로 Li<sup>+</sup>은 Na<sup>+</sup>과 類似하게 腸管이나 腎細尿管 上皮細胞에서 比較的 쉽게 吸收 移動되지만, 이 細胞들에서의 吸收能은 Na<sup>+</sup>의 1/3~1/4 水準에 머물고 있다(Steele et al. 1976; Hecht et al. 1978).

Trophoblast는 胎盤 血液洞內 物質을 brush

border membrane에서 吸收한 다음 胎仔側 基底膜을 통해 胎仔 毛細血管으로 移動시키는 點이 이들 上皮細胞들과 類似하다. 그러므로 胎盤 trophoblast의  $\text{Li}^+$  運搬能이 이들 上皮細胞들과 類似하다면 胎盤 血液洞 血漿內  $\text{Li}^+$ 이 胎仔 血漿으로 移動하는 速度 내지 比率는 腸管이나 腎細尿管에서의 吸收 樣相과 類似하여야 할 것이다. Trophoblast나 腸 또는 腎의 上皮細胞에서 吸收된 物質은 灌流하는 血液중으로 流入되므로 基底膜側 血流速度 自體도 物質의 移動에 影響을 미칠 수 있으며 한편으로는 brush border membrane側의 輸入血液量과 血中濃度에도 크게 依存할 것이다. 妊娠 子宮은 estrogen에 의하여 血流 抵抗이 減少하므로 (Still & Greiss, 1978) 血流量이 心搏出量의 15~20%에 이르며 (Dilts et al. 1969), 胎仔의 臍帶 血流量도 胎仔 心搏出量의 40%에 相當하는 (Edelstone et al. 1978; Dilts, 1981) 莫大한 量이므로 胎盤을 통한 物質들의 移動量도 相應하게 커야 할 것이며 實際로 acetylene이나 antipyrine의 移動量은 相當히 크다 (Faber & Hart, 1967; Wilkening et al. 1982).

그러나 本 實驗에서 少量의  $\text{Li}^+$ 을 5日間 腹腔內로 投與하고 난 다음 24時間이 經過한 後의 胎仔 血漿  $\text{Li}^+$ 濃度는 胎盤 血液洞 血漿內 濃度の 73%에 不過하는 水準에서 顯著히 낮았다. 勿論 妊娠 子宮을 灌流하는 血液中에는 動靜脈吻合을 거치는 것도 있고 胎盤組織 自體를 營養하기도 하므로 子宮 血流量 모두가 胎仔血液과의 物質交換에 이바지 하는 것은 아니지만, 일단 胎盤 血液洞에 이른 血液의 胎仔血液과의 物質交換은 넓은 intervillous space와 莫大한 胎仔의 臍帶 血流量에 힘입어 쉽게 이루어져야 할 것인데도 不拘하고, 投與後 24時間이 經過한 다음에도  $\text{Li}^+$ 의 胎仔血中 濃도가 胎盤 血液洞 血漿內 濃도보다 顯著하게 낮은 것은 일단 trophoblast가  $\text{Li}^+$ 에 대하여 制限의인 障壁 구실을 하고 있다고 보아야 할 것이다.

一般細胞에서는 細胞外液內  $\text{Li}^+$ 이 細胞膜을 통하여 細胞內로 들어가는데  $\text{Na}^+$  專用運搬體를 주로 이용하나,  $\text{Na}^+$ 에 비하여 流入率은 顯著하게 적으며 (Sarkadi et al. 1978; Ehrlich & Diamond, 1980), 일단 細胞內로 들어온  $\text{Li}^+$ 이 細胞外로 移動하는데에는  $\text{Na}^+$ 과 競爭의 位置에 있기 때문에 (Sarkadi et al.

1978)  $\text{Li}^+$ 의 細胞膜에서의 移動은 細胞內  $\text{Na}^+$ 에 크게 依存하고 있으며 赤血球의 경우 細胞內  $\text{Li}^+$ 농도는 細胞外濃度の 38~50%로 유지되고 있다 (Lyttkens et al. 1973).

그러므로 trophoblast로의  $\text{Li}^+$  流入이 一般細胞에서의 類似하다면 trophoblast內  $\text{Li}^+$ 濃度は 胎盤 血液洞 血漿보다 顯著히 낮아야 할 것이고 細胞外로의 이동은 더욱 어려우므로 (Sarkadi et al. 1978) 胎仔側으로의 移動 역시 크게 制限되어야 할 것이다. 그러나 前述한 바와 같이 腎 및 腸管 上皮細胞에서의  $\text{Li}^+$  移動은 比較的 迅速히 이루어지며 基底膜을 쉽게 經由하여 灌流血中으로 移動하므로 (Schou et al. 1970; Hecht et al. 1978) 吸收經路上 特性이 이들 上皮細胞들과 類似한 trophoblast가 이들 上皮細胞들과 類似한 樣相으로  $\text{Li}^+$ 을 處理한다면 胎仔 血漿으로의  $\text{Li}^+$  移動도 迅速히 이루어져야 할 것이다.

本 實驗에서  $\text{Li}^+$ 을 慢性으로 投與後 24時間이 經過한 後, 즉 赤血球나 神經細胞라면 세포내외의  $\text{Li}^+$  분포가 恒定狀態에 도달하였을 (Lyttkens et al. 1973) 時期에 胎仔 血漿  $\text{Li}^+$ 濃도가 胎盤 血液洞 血漿 濃도보다 낮아 그 比率이  $0.76 \pm 0.25$ 이었으므로, trophoblast를 통한  $\text{Li}^+$  移動은 一般細胞 보다는 上皮細胞의 境遇에 가깝다고 봄이 보다 妥當 할 것으로 생각된다. 더구나 羊水內 濃도가 胎仔 血漿 濃도보다 높았던 점으로 보아 胎仔血漿으로 移動되어온 많은  $\text{Li}^+$ 은 胎仔尿로도 排泄되었을 可能性을 排除할 수는 없는 바 實際 胎仔側으로 移動되어온  $\text{Li}^+$ 은 測定된 濃도보다 높을 수도 있다. 그러나 多量의  $\text{Li}^+$ 을 投與하고 난 다음 1時間에서의 胎仔血漿  $\text{Li}^+$  濃도 對 胎盤 血液洞 血漿  $\text{Li}^+$  濃도 사이의 比率은  $0.78 \pm 0.366$ 으로서 慢性으로 少量의  $\text{Li}^+$ 을 投與한 다음 24時間이 經過한 後의 比率과 差異가 없었다. 母體에  $\text{Li}^+$ 을 投與한 다음 24時間이 經過한 다음과 不過 1時間이 經過한 다음에 胎盤障壁을 사이에 두고 胎仔血漿  $\text{Li}^+$ 과 胎盤血液洞 血漿  $\text{Li}^+$ 의 濃도비가 類似하다는 事實은 胎盤障壁이  $\text{Li}^+$ 을 通過시켜 恒定狀態에 到達하는데에 血液-腦障壁에서의 22~26時間이나 (Baer, 1973), 赤血球膜에서의 24時間처럼 (Frazer et al. 1973) 오랜 時間을 所要하는 것이 아니며 濃度傾斜를 이룬채로 恒定狀態에 到達하는 時間이 1時間 以內에 있다는 事實을 뜻한다고 생각된다.



다.

한편으로는 이미 5日間 Li<sup>+</sup>을 投與받아서 相當한 水準으로 胎仔血漿에 Li<sup>+</sup>이 存在하고 있더라도 적어도 本實驗에서 사용된 농도 範圍內에서는 胎盤 血液 洞內 血漿의 Li<sup>+</sup>濃도가 增加하면 Li<sup>+</sup>의 胎仔로의 移動은 신속하게 이루어져서 같은 농도 比率를 繼續 유지하는 것으로 推測된다. 즉 胎仔血漿 Li<sup>+</sup>濃도는 胎盤 血液 洞 血漿 Li<sup>+</sup>濃도의 76~78% 水準으로 維持된다는 것이다. 이러한 성적은 多量의 Li<sup>+</sup>을 單一投與하고 1時間 후에 측정된 胎仔血漿 Li<sup>+</sup>濃도 對 胎盤 血液 洞 血漿 Li<sup>+</sup>濃도 사이의 比率이 0.42이었다는 報告(Sung & Kim, 1984)와는 差異가 있다. 勿論 物質의 投與量을 增加시키면 短時間에서의 濃度傾斜는 當然히 커지는 것이지만(Dilts, 1981) Sung & Kim(1984)의 實驗과 本實驗에서의 注入量이 같았으므로 上記한 差異는 trophoblast內에 Li<sup>+</sup>이 들어가서 細胞內 濃도가 critical level에 到達한 후에야 胎仔側으로 移動되는데 이렇게 되는데에는 時間이 所要되기 때문인 것으로 推측된다. 細胞內로 들어온 Li<sup>+</sup>이 細胞外로 이동되는데에도 Na<sup>+</sup>과 경쟁하나 경쟁력은 Na<sup>+</sup>에 비하여 현저하게 낮은 사실은(Sarkadi et al. 1978) 이를 뒷받침하고 있다.

한편으로는 既存 細胞內 Li<sup>+</sup> 自體가 腦細胞에서처럼 細胞膜의 機能을 變更시켜서(Singer & Rottenberg, 1973; Kadis, 1974) Li<sup>+</sup> 自體의 通過에도 影響을 줄 수 있을 것으로도 생각할 수 있으나 이 점에 대하여는 現段階로서는 앞으로의 糾明을 기대할 뿐이다. 한편 Li<sup>+</sup>으로 前處理한 토끼의 羊水內 Li<sup>+</sup>濃도가 胎仔血漿 濃도보다 顯著히 높았고 母體 血漿 濃도보다도 높았다.

母體血漿 Li<sup>+</sup>은 腎을 통하여 多量이 尿中으로 排泄되어서 母體 尿中 Li<sup>+</sup>濃도가 母體 血漿 Li<sup>+</sup>濃도보다 顯著히 높은 점을(Sung & Earm, 1982) 勘案할 때 胎仔血漿 Li<sup>+</sup>도 적어도 一部分은 尿中으로 排泄되어 胎仔는 fenoterol의 境遇처럼(Lipshitz et al. 1982) 二重으로 保護받는다고 볼 수 있으나 母體에서 보여주는 Li<sup>+</sup>誘導性 利尿가 胎仔에서도 어느 水準으로 일어날 것인가 하는 점에 대하여는 本實驗 範圍內에서 알 수가 없다.

그러므로 母體에 投與된 Li<sup>+</sup>이 胎仔血漿으로 相當한 水準으로 運搬되고 난 다음 胎仔에서 일어날 수

있다고 考慮되는 것은 Li<sup>+</sup>의 一般生體에 대한 作用들 예컨대 一般細胞의 代謝變更(Singer & Rottenberg, 1973; Kadis, 1974), 甲狀腺內 蓄積에 의한 甲狀腺 機能低下(Berns et al. 1970) 및 利尿效果(Forrest et al. 1974; Carney et al. 1976; Meyers et al. 1980) 등을 들 수 있는 바 앞으로의 糾明을 期待하는 바이다. 그보다 앞서 胎仔의 成長에 緊要한 아미노酸이 trophoblast를 經由하는 過程에 必要한 Na<sup>+</sup>과의 cotransport(Boyd et al. 1980)에 Na<sup>+</sup>과 代置된 Li<sup>+</sup>은 이를 部分的으로 制限할(Christensen & Handlogten, 1978) 것이므로 胎仔의 成長에도 적지 않은 影響을 미칠 것으로 생각된다.

本實驗에서 보여준 濃度傾斜水準은 赤血球膜 內外間 및 血液—腦脊髓液間의 0.3~0.5(Frazer et al. 1973; Lyttkens et al. 1973)와는 差異가 있는 平均 0.76~0.78이었으므로 Li<sup>+</sup>의 生物膜에서의 傾斜指數는 細胞의 種類에 따라 다르다고 볼 수 있고 胎盤膜에서의 이 水準을 토끼의 胎仔血漿 濃도 推定에 利用될 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 적용시기나 적용용량에는 주의를 요한다.

多量의 Li<sup>+</sup>을 投與하고 난 다음 1時間에서의 母體 血漿 Li<sup>+</sup>濃도가 胎盤 血液 洞 血漿 濃도보다 높았으므로, 아직까지 母體에서 胎盤 血液 洞을 經由하여 胎仔에 이르는 內向性 濃度傾斜가 存在하여 胎仔側으로의 Li<sup>+</sup> 實移動이 繼續되고 있으므로 이 時點에서의 胎仔血漿 Li<sup>+</sup>濃도 對 母體血漿 Li<sup>+</sup>濃도의 比率은 0.59±0.261에 不過하다. 그러므로 Li<sup>+</sup> 投與後 1時間 以內에서는 母體 動脈 血漿 濃도로 胎兒血漿 濃도를 推定하는 데에는 어려움이 있으나 Li<sup>+</sup> 投與後 24時間이 經過한 다음 胎盤血液 洞 血漿 Li<sup>+</sup>濃도 對 母體 動脈血漿 Li<sup>+</sup>濃도 사이에는 아무런 差異가 없었으므로, 血漿 濃도로 赤血球內 濃도를, 赤血球內 濃도로 腦脊髓液內 濃도를 推定하는 것(Frazer et al. 1973; Lyttkens et al. 1973)처럼, 母體動脈血漿 濃도로부터 胎兒血漿 Li<sup>+</sup>濃도를 推定할 수 있을 것으로 사료된다.

## 結 論

母體血漿 Li<sup>+</sup>의 胎仔血漿으로의 移動과 兩區分間의 濃度傾斜를 糾明할 目的으로 滿朔妊娠 토끼들을

慢性 Li<sup>+</sup> 投與群과 急慢性 投與群의 2群으로 나누어 實驗에 提供하였다. 慢性 投與群에 대하여는 日當 1 mmol/kg LiCl를 5日間 腹腔內로 繼續 投與하고 6日 째에 토끼를 犠牲시켰으며, 急慢性 投與群은 6日 째에 2 mmol/kg LiCl를 다시 靜脈 注射하고 1時間後에 犠牲시켰다.

犠牲된 토끼의 母體 動脈 血漿, 胎盤 血液洞 血漿, 胎仔 血漿 및 羊水內 Li<sup>+</sup> 濃度を Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> 및 滲透 質 濃도와 함께 測定하여 아래와 같은 結果를 얻었다.

1) 慢性 Li<sup>+</sup> 投與群의 母體 動脈 血漿 Li<sup>+</sup> 濃도와 胎盤 血液洞 血漿 Li<sup>+</sup> 濃도 사이에는 아무런 差異가 없었으나 急慢性 投與群의 胎盤 血液洞 血漿 Li<sup>+</sup> 濃도는 母體 動脈 血漿 Li<sup>+</sup> 濃도보다 顯著히 낮았다.

2) 兩群의 胎仔 血漿 Li<sup>+</sup> 濃도는 모두 胎盤 血液 洞 血漿 Li<sup>+</sup> 濃도보다 顯著하게 낮아서 그 比率은 慢性 群에서 0.76±0.250이었고, 急慢性 群에서는 0.78±0.366으로서 群間 差異가 없었다.

3) 慢性 Li<sup>+</sup> 投與群의 胎仔 血漿 Li<sup>+</sup> 濃도 對 母體 動脈 血漿 Li<sup>+</sup> 濃도間 比率은 0.71±0.196으로서, 胎盤 血液洞 血漿에 對한 比率과 비슷하였으나, 急 慢性 Li<sup>+</sup> 投與群의 母體 動脈 血漿에 對한 比率은 0.59±0.261로서 胎盤 血液洞 血漿사이의 比率보다 顯 著히 낮았다.

4) 慢性 Li<sup>+</sup> 投與群의 羊水 Li<sup>+</sup> 濃도는 胎仔 血漿 濃도 보다도 顯著히 높았으나 急慢性 投與群의 濃도 는 兩者 사이에 아직 差異를 일으키지 않았다.

5) 急性으로 Li<sup>+</sup>을 投與한 다음에도 母體 動脈 血漿 Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> 및 滲透 質 濃도에는 有意한 變動을 일 으키지 않았다.

以上の 成績을 土臺로 하고 다른 報告를 參照하여 아래 事項들을 考察하였다.

가. 胎盤 血漿과 胎仔 血漿 사이에서 胎盤 障壁은 Li<sup>+</sup>에 대해서 一定한 濃度 傾斜을 閘체로 恒定 狀態를 維持시킨다.

나. 恒定 狀態에 있는 토끼에게 急性으로 Li<sup>+</sup>을 投 與하면 적어도 母體 血中 濃도가 4 mEq/l 미만인 경 우에는 1시간이내에 恒定 狀態에 도달한다.

## REFERENCES

Ahokas RA & Dilts PV Jr (1979). Calcium uptake by the rat embryo as a function of gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 135, 219-222

Baer L (1973). Pharmacology-lithium absorption, distribution, renal handling and effect on body electrolytes. In: Gerson S & Shopsin B (eds): *Lithium*. Plenum, New York, p 30-59

Baker H, Frank O, Thomson AD, Langer A, Munvus ED, DeAngelis B & Kaminetzky HA (1975). Vitamin profile of 174 mothers and newborns at parturition. *Am J Clin Nutr* 28, 59-65

Baker H, Frank O, DeAngelis B, Feingold S & Kaminetzky HA (1981). Role of placenta in maternal-fetal vitamin transfer in human. *Am J Obstet Gynecol* 141, 792-796

Berns SC, Bernstein RS, Wolff J & Robbins J (1970). Antithyroid effects of lithium. *J Clin Invest* 49, 1357-1367

Bissonnette JM, Cronan JZ, Richards LL & Wickham WK (1979). Placental transfer of water and non-electrolytes during a single circulatory passage. *Am J Physiol* 236, C 47-C 52

Boyd CAR, Chipperfield AR & Lund EK (1980). Sodium chloride cotransport by human placental membrane vesicles. *J Physiol* 307, 86

Boyd CAR & Lund EK (1981). L-Proline transport by brush border membrane vesicles prepared from human placenta. *J Physiol* 315, 9-19

Carney S, Rayson B & Morgan T (1976). The effect of lithium on the permeability response induced in the collecting duct by antidiuretic hormone. *Pflugers Arch* 366, 19-23

Christensen HN & Handlogten ME (1978). Cellular uptake of lithium via amino acid transport system. *Biochem Biophys Acta* 512, 598-602

Dancis J, Jansen V & Levitz M (1980). Placental transfer of steroids: Effect of binding to serum albumin and to placenta. *Am J Physiol* 238, E 208-E 213

Dancis J, Kammerman S, Jansen V, Schneider H & Levitz M (1981). Transfer of urea, sodium and chloride across perfused human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 141, 677-681

Dilts PV Jr, Brinkman CR, Kirschbaum TH & Assali NS

- (1969). Uterine and systemic interrelationships and their response to hypoxia. *Am J Obstet Gynecol* 103, 138-163
- Dilts PV Jr (1981). Placental transfer. *Clinical Obstet Gynecol* 24, 555-559
- Dousa TP & Barne LA (1976). Lithium-diuretic effect of antidiuretic hormone in rats. *Am J Physiol* 231, 1754-1759
- Edelstone D, Rudolph A & Heymann M (1978). Liver and ductus venous blood flows in fetal lambs in utero. *Circ Res* 42, 426-433
- Ehrlich BE & Diamond JM (1980). Lithium, membrane and manic depressive illness. *J Memb Biol* 52, 187
- Faber JJ & Hart FM (1967). Transfer of charged and uncharged molecules in the placenta of the rabbit. *Am J Physiol* 213, 890-894
- Forrest JN Jr, Cohen AD, Torretti J, Himmelhoch JM & Epstein FH (1974). On the mechanism of lithium-induced diabetes insipidus in man and the rat. *J Clin Invest* 53, 1115-1123
- Frazer A, Mendels J, Secunda SK, Cochran CM & Bianchi CP (1973). The prediction of brain lithium concentration from erythrocyte measures. *J Psychiatr Res* 10, 1-7
- Ghishan FK & Pierce E (1982). Placental calcium transport: Effect of cimetidine. *Am J Obstet Gynecol* 142, 922-923
- Gurtner GH, Traystman RJ & Burns B (1982). Interactions between placental O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> transfer. *J Appl Physiol* 52(2), 479-487
- Hecht B, Kashgarian M & Forrest JN Jr, Hayslett JP. Micropuncture study on the effect of lithium on proximal and distal tubule function in the rat kidney. *Pflugers Arch* 377, 69-74
- Kadis B (1974). Lithium and magnesium dependent enzymes. *Lancet* (ii), 1209
- Lipshitz J, Broyles K, Whybrew WD, Ahokas RA & Anderson GD (1982). Placental transfer of C-hexoprenaline. *Am J Obstet Gynecol* 142, 313-315
- Lyttkens L, Soderberg U & Wetterberg L (1973). Increased lithium erythrocyte/plasma ratio in manic-depressive psychosis. *Lancet* (i), 41
- Manuel MM & Susan OS (1977). Distal nephron function of the rat during lithium chloride infusion. *Kidney Int* 12, 17-22
- Meyers JB, Morgan TO, Carney SL & Ray C (1980). Effects of lithium on the kidney. *Kidney Int* 18, 601-608
- Sarkadi B, Alifimoff JK, Gunn RB & Tosteson DC (1978). Kinetics and stoichiometry of Na-dependent Li transport in human red blood cells. *J Gen Physiol* 72, 249-265
- Schneider H, Mohlen KH & Dancis J (1979). Transfer of amino acids across the in vitro perfused human placenta. *Pediatr Res* 13, 236-240
- Schneider H, Challier JC & Dancis J (1981). Transfer and metabolism of glucose and lactate in the human placenta studied by an in vitro perfusion system. *Placenta (Suppl)* 2, 129
- Schou M, Baastrup PC, Crof P & Weis P, Angst J (1970). Pharmacological and clinical problems of lithium prophylaxis. *Br J Psychiatry* 116, 615-619
- Singer I & Rottenberg D (1973). Mechanism of lithium action. *New Engl J med* 289, 254-260
- Steele TH, Dudgeon KL & Larmore CK (1976). Pharmacological characterization of lithium reabsorption in the rats. *J Pharmacol Exp Ther* 196, 188-193
- Still JG & Greiss FC Jr (1978). The effect of prostaglandins and other vasoactive substances on uterine blood flow and myocardial activity. *Am J Obstet Gynecol* 130, 1-8
- Sung HK & Earm YE (1982). Effect of acute unilateral ureteral obstruction on handling of Li<sup>+</sup> by contralateral kidney in rabbits. *Kor J Physiol* 16, 165-175 (in Korean)
- Sung HK, Kim J, Ho WK & Shin DH (1983). Effect of ADH on renal handling of lithium and lithium induced diuresis in rabbits. *Seoul J Med* 24, 363-370 (in Korean)
- Sung HK & Kim J (1984). Transfer of lithium ion in the placenta of the rabbit. *Kor J Physiol* 18, 1-8 (in Korean)
- Tosteson DC (1981). Lithium and mania. *Scientific American*. 244 (4), 130-137
- Wilkening RB, Anderson S, Martensson L & Meschia G (1982). Placental transfer as a function of uterine blood flow. *Am J Physiol* 242, H429-H436
- Williams WO & Gyory AZ (1976). Aspects of the use of lithium for the non-psychiatrist. *Aust N Z J Med* 6, 233-242