

개 적출 신동맥에 있어서 histamine receptor의 생리적 특성

김 주 현 · 남 윤 정
경상대학교 수의과대학
(1989. 1. 27 접수)

Physiological characteristics of histamine receptor of the isolated renal artery in dog

Joo-heon Kim, Yun-jeong Nam

College of Veterinary Medicine, Gyeongsang National University

(Received Jan 27 1989)

Abstract: To elucidate the physiological characteristics of histamine receptor of the isolated renal artery in dog, effects of various receptor blockers and Ca^{++} channel blockers on the contractile responses of histamine were investigated in the isolated renal artery of dog.

The results were summarized as follows:

1. Histamine caused the contraction in the isolated renal artery of dog, and the contractile responses increased between the concentration of $5 \times 10^{-8}M$ and $10^{-2}M$ in dose-dependent manner.
2. The contractile response induced by histamine ($10^{-3}M$) was not blocked by pretreatment with atropine ($10^{-6}M$), phentolamine ($10^{-6}M$), propranolol ($10^{-6}M$) or cimetidine ($10^{-6}M$), but was completely blocked by pretreatment with pyrilamine ($10^{-6}M$).
3. The contractility induced by histamine ($10^{-3}M$) was decreased in the Ca^{++} free medium.
4. The contractile response induced by histamine ($10^{-3}M$) was markedly inhibited by pretreatment with papaverine ($5 \times 10^{-5}M$) or verapamil ($5 \times 10^{-5}M$).
5. After the pre-contraction induced by norepinephrine ($10^{-7}M$) or prostaglandin $F2\alpha$ ($5 \times 10^{-6}M$), the contractile response induced by the additional treatment of histamine ($10^{-3}M$) was markedly increased compared with that of histamine ($10^{-3}M$) alone.

Key words: histamine, receptor, contraction, dog renal artery.

서 론

Histamine은 일종의 국소 hormone으로서 mast cell, basophil 및 platelet에서 여러원인에 의하여 histidine이 decarboxylation되어 생성되며, 조직으로부터 유리되어 histamine 수용체에 작용함으로써 여러가지 생

리기능을 나타내게 된다.¹ 특히 가축에 있어서는 histamine이 설과제 및 항생제에 의한 알러지반응, 반추수에 있어서 고창증, 제염염, 질소노증, 괴사성 유방염, 폐염 그리고 돼지에 있어서는 장부종, 여러가지의 shock 등과 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다.²

Histamine의 생리적, 약리적 효과는 두 종류의 rec-

이 논문은 1988년도 문교부지원 학술진흥재단의 자유공모과제 학술연구조성비에 의하여 연구되었음.

eptor(H_1 -, H_2 -receptor)를 통하여 반응을 나타내는 것으로 알려져 있는데, 혈관 평활근에 대한 histamine의 효과는 사람과 여러 동물에서 말초혈관을 이완시켜 전신혈압을 낮추는 효과를 보이지만,^{1,2,3} 토끼와 고양이에서는 소동맥을 강력히 수축시켜 전신혈압을 상승시키는 효과도 가지고 있는 것으로 알려져 있다.⁵

Histamine은 토끼와 쥐의 대동맥,^{6,7,8} 개의 관상동맥과 장간막동맥^{9,10} guinea pig의 폐동맥¹¹에서 이완작용을 나타내며, 사람과 돼지의 관상동맥은 수축작용을 나타낸다고 하며,^{12,13} 고양이 대뇌동맥에서도 약하긴 하지만 수축작용을 보인다고 하였다.¹⁴

이와 같이 동물 종별간 뿐만아니라 평활근의 부위 및 혈관의 위치에 따라서 histamine의 효과는 상당한 차이를 보이고 있는 실정이다.

따라서 본 저자들은 개 적출 신동맥에 대한 histamine의 효과를 관찰하고 이 receptor의 생리학적 성상을 조사하였다.

재료 및 방법

실험동물: 체중 20kg 내외의 임상적으로 건강하다고 인정되는 성숙한 잡종견을 암수 구별없이 20두 사용하였다.

혈관 평활근 ring의 제작: 실험동물을 타격에 의하여 실신시킨 후 즉시 복강을 열고 복대동맥의 기시부와 신문부위를 절단하여 신동맥을 적출한 다음, 95% O_2 와 5% CO_2 의 혼합가스가 공급되는 정상 생리적 영양액에서 주변 지방조직을 제거시키고 길이 약 5mm 되게 ring을 제작하였다.

영양액의 조성: 정상 생리적 영양액은 NaCl, 119; KCl, 4.6; $CaCl_2$, 1.5; $MgCl_2$, 1.2; NaH_2PO_4 , 1.2; $NaHCO_3$, 15; Glucose, 11mM(pH 7.4)의 조성을 가진 것을 사용하였다. 100mM K용액으로는 KCl가 100 mM되게 조성하고 정상 생리적 영양액보다 더 많이 들어간 KCl부분을 NaCl로 대체하여 조성하였고, Ca^{++} free 영양액으로는 정상 생리적 영양액에서 Ca^{++} 이 포함되지 않은 상태에 1.0mM ethyleneglycol tetraacetic acid(EGTA)를 첨가하여 만들었다.

운동성의 기록: 제작한 혈관 ring을 두 개의 L-형고리에 끼워서 20ml organ bath로 옮겨 한쪽은 organ bath 밀부분에 고정시키고 다른 쪽은 근수축변환기(Force transducer, D-1, Bioscience)에 연결하여 Potentiometric Recorder (PR200, Biosciences)를 통하여 혈관 평활근의 등장성 수축(isometric contraction)을 기록하였다.

20ml organ bath내의 영양액은 37°C로 유지하고 95

% O_2 와 5% CO_2 의 혼합가스를 계속 공급하였으며, 1.0g의 장력을 부하하여 60분간 평형시킨 후 실험에 사용하였다. 각 실험사이의 평형시간도 60분으로 하였다.

약물처리 방법과 사용한 약물: 약물처리는 20ml organ bath에 200 μ l의 약물을 가하여 100배 희석되게 하였으며, 약물처리 후 정상 생리적 영양액으로 3번 이상 세척한 후 다음 실험을 실시하였다.

본 실험에 사용한 약물은 histamine hydrochloride (Sigma), atropine sulfate(Sigma), phentolamine mesylate(Ciba), propranolol hydrochloride(Sigma), pyrilamine maleate(Sigma), cimetidine(Sigma), papaverine hydrochloride(Sigma), verapamil hydrochloride(Sigma), norepinephrine hydrochloride(Sigma), prostaglandin F_{2a} (Sigma) 등이 있다.

결 과

Histamine의 농도 변화에 따른 영향: 개 적출 신동맥에 있어서 histamine에 의한 수축반응은 5×10^{-6} M에서 나타나기 시작하여 최대수축은 10^{-2} M에서 나타났으며, histamine에 의한 수축정도는 농도에 비례하여 증가하는 경향을 보였다. (Fig 1). 개 적출 신동맥에 있어서 histamine에 의한 수축효과의 ED_{50} 는 2.5×10^{-4} M이었다.

Histamine의 수축현상에 대한 receptor차단제의 영향: 개 적출 신동맥에 대한 histamine의 수축작용이 cholinergic, adrenergic 및 histamine receptor와 연관

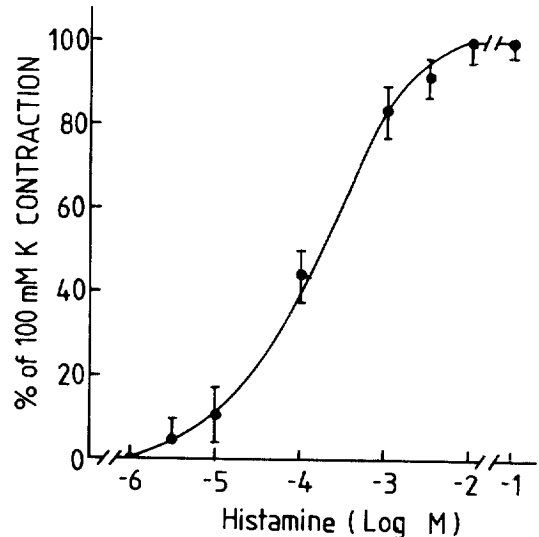


Fig 1. Concentration-response relationship of the isolated renal artery of dog to histamine.

이 있는지 여부를 조사하기 위하여 각각의 receptor 차단제를 전처리한 후 histamine($10^{-3}M$)을 첨가 하였던 바 atropine($10^{-6}M$), phentolamine($10^{-6}M$), propranolol($10^{-6}M$) 및 cimetidine($10^{-6}M$)에 의하여는 histamine($10^{-3}M$)에 의한 수축반응이 차단되지 않았지만, pyrilamine($10^{-6}M$)에 의하여 그 수축반응이 완전히 차단되었다(Table 1).

Table 1. Effects of various receptor blockers on contractile responses induced by histamine ($10^{-3}M$) in isolated renal artery of dog.

(Mean \pm SE)

Pre-treatment	Motility
Control(histamine $10^{-3}M$)	83.5 \pm 5.2
Atropine ($10^{-6}M$)	85.7 \pm 6.7
Phentolamine ($10^{-7}M$)	82.2 \pm 3.9
Propranolol ($10^{-6}M$)	84.2 \pm 5.2
Pyrilamine ($10^{-6}M$)	0.0
Cimetidine ($10^{-6}M$)	81.4 \pm 5.5

The motility is expressed as % of 100mM K contraction.

Ca⁺⁺ · histamine에 의한 수축반응에 미치는 영향: 개 적출 신동맥에 있어서 Ca⁺⁺이 histamine에 의한 수축반응에 미치는 영향을 조사하기 위하여 Ca⁺⁺ free 영양액과 Ca⁺⁺ channel 차단제의 영향을 관찰하였다.

Ca⁺⁺이 전혀 없으며 1.0mM EGTA가 포함된 Ca⁺⁺ free 영양액을 organ bath에 채우고 10분 후에 histamine($10^{-3}M$)을 처리하였던 바, Ca⁺⁺이 존재하는 정

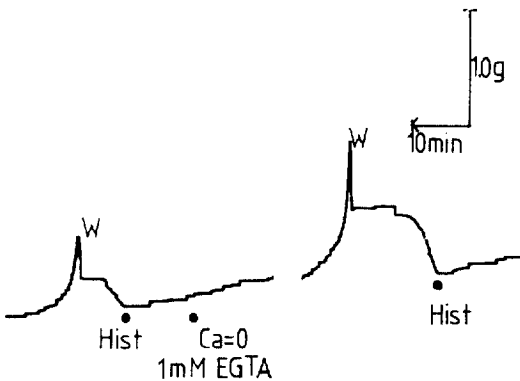


Fig 2. Effect of histamine (Hist. $10^{-3}M$) in the Ca⁺⁺ free medium on the isolated renal artery of dog. The contractility induced by histamine was decreased in Ca⁺⁺ free medium.

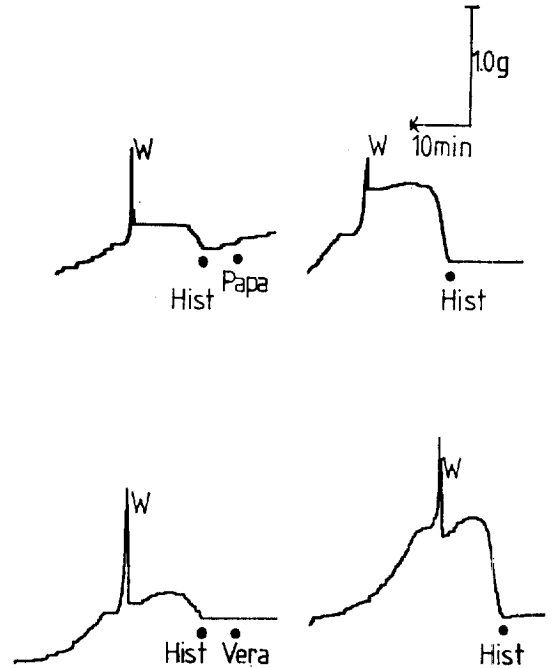


Fig 3. Effect of papaverine(Papa. $5 \times 10^{-5}M$) or verapamil(Vera. $5 \times 10^{-5}M$) on contractile responses induced by histamine(Hist. $10^{-3}M$) in the isolated renal artery of dog.

The contractility induced by histamine was markedly inhibited by Ca⁺⁺ channel blocker.

상 생리적 영양액에서 보인 수축력에 비하여 약 50% 정도 그 수축력이 감소되었다(Fig 2).

그리고 Ca⁺⁺ channel 차단제인 papaverine($5 \times 10^{-5}M$) 및 verapamil($5 \times 10^{-5}M$)을 전처리한 후 histamine($10^{-3}M$)을 첨가 처리하였던 바 histamine에 의한 수축력이 70%정도 억제되었다(Fig 3).

Histamine에 의한 수축현상과 norepinephrine(NE) 및 prostaglandin F_{2α}(PGF_{2α})와의 관계: 개 적출 신동맥에 있어서 histamine에 의한 수축현상이 NE 및 PGF_{2α}의 수축현상과는 어떤 관계가 있는지를 조사하기 위하여 NE($10^{-7}M$) 및 PGF_{2α}($5 \times 10^{-6}M$)로 전수축시킨 상태에서 histamine($10^{-3}M$)을 첨가 처리하였던 바 histamine 자체로만 생긴 수축력에 비하여 약 2배에 가까운 강한 수축력을 나타내었다(Fig 4).

고 찰

Histamine의 생리적, 약리적 작용은 두 종류의 receptor(H₁ 및 H₂)를 통하여 반응을 나타내는 것으로 알려져 있는데, H₁-receptor는 알러지 반응, 기관지경

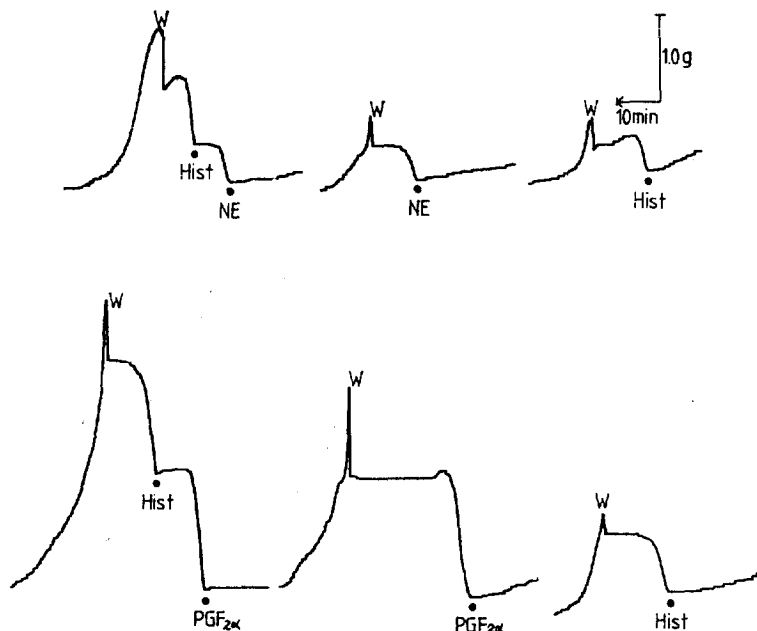


Fig 4. Effects of histamine(Hist. $10^{-3}M$) on the pre-contraction induced by norepinephrine(NE. $10^{-7}M$) or prostaglandin $F_{2\alpha}$ (PGF $_{2\alpha}$ $5 \times 10^{-6}M$) in isolated renal artery of dog. The contractility induced by the addition of histamine was powerfully increased on the pre-contraction with norepinephrine or prostaglandin $F_{2\alpha}$.

런 및 평활근의 수축을 일으키며, ^{5,15,16,17,18} H_2 -receptor는 위산분비, 자궁근의 이완 및 심장예 대한 chronotropic action과 밀접한 연관이 있는 것으로 알려져 있다. ^{19,20,21}

장관 평활근에 대한 histamine의 효과는 H_1 -receptor를 통한 수축효과와 H_2 -receptor를 통한 이완효과가 있는 것으로 알려져 있지만, ^{22,23,24} Baker · Ebersole²⁵은 guinea-pig 회장에서 excitation H_2 -receptor가 존재한다고 하였으며, Patel 등²⁶은 guinea-pig 결장뉴에서 H_2 -receptor 차단제인 metiamide에 민감하며, H_2 -agonist인 4-methylhistamine에 의해 수축성 반응을 보이기 때문에 장관 평활근에 있어서 수축을 유발하는 H_2 -receptor가 존재한다고 하였다.

혈관 평활근에 대한 histamine의 작용은 사람과 여러 동물에서는 말초혈관의 이완작용에 의하여 전신혈압을 하강시키나, ^{1,27} 토끼와 고양이의 경우는 소동맥을 강력히 수축시켜서 전신혈압을 상승시키는 것으로 알려져 있다. ^{1,5} 쥐와 토끼의 대동맥, ^{6,7} 개의 관상동맥, ^{9,10} guinea-pig의 폐동맥¹¹에서 histamine은 H_1 -receptor를 통하여 수축효과를 나타낸다고 하였다.

본 실험에서 histamine에 의한 수축효과가 H_1 -receptor 차단제인 pyrilamine의 전처리에 의하여 완전히

차단되는 것으로 보아, 개 적출 실험에서의 histamine의 작용은 H_1 -receptor를 통하여 나타나는 것으로 추측되어 진다.

하지만 개 장간막동맥, ²⁷ 원숭이와 개의 관상동맥⁴에서 histamine이 H_2 -receptor를 통하여 이완효과를 보이는 것으로 보고되어 있어 대상동물과 혈관부위에 따라서 receptor의 분포가 다른 것으로 사료된다. Edvinsson 등¹⁴은 고양이 대뇌동맥에서 PGF $_{2\alpha}$ 에 의한 전수축상태에서 H_2 -receptor agonist인 impromidine에 의해 이완되며, 이와 같은 이완효과는 H_2 -receptor 차단제인 metiamide에 의해 차단되는 것으로 보아 H_2 -receptor의 이완효과를 보고하였다. 본 실험에서 PGF $_{2\alpha}$ 에 의하여 전수축시킨 후 histamine을 첨가하였던 바 강력한 수축반응을 보여 이완성 H_2 -receptor의 존재를 확인할 수 없었다.

본 실험의 결과에서 histamine에 의하여 Ca^{++} -free 영양액에서도 약해진 하지만 수축효과를 나타낸 것과 papaverine 또는 verapamil에 의해 histamine의 수축효과가 완전히 차단되지 않은 점으로 미루어 histamine은 세포내에 저장된 Ca^{++} 이나 세포막에 결합하고 있는 Ca^{++} 을 유리시켜 수축반응을 일으키는 것으로 추측할 수 있다.

Histamine은 histamine 자체 receptor뿐 아니라 감작신경 및 교감신경의 말단에도 작용하는 것으로 알려져 있으며,^{28,29} Roche Silva²⁹은 과량의 histamine은 심장기능을 항진시킨다고 하였으며 이와 같은 효과는 histamine이 histamine 자체 receptor에 작용함으로써 생긴 효과가 아니라 교감신경 말단의 vesicle내의 norepinephrine을 방출시킴으로써 생긴 간접적인 효과라고 하였다. 또한 Johnson과 Kaln³⁰은 histamine이 교감신경 말단에서 norepinephrine 혹은 tyramine의 uptake를 방해하여 norepinephrine의 효과를 상승시킬 수 있는 것으로 보고하였다.

본 실험에서 norepinephrine으로 전수축시킨 상태에서 histamine을 첨가 처리하였을 때 histamine에 의한 수축효과가 강력히 증가된 결과는 아마도 Roche Silva²⁹가 보고한 바와 같이 histamine이 norepinephrine을 방출시킴으로써 일어났는지 아니면 Johnson과 Kaln³⁰가 보고한 것 처럼 norepinephrine의 uptake를 histamine이 방해하여 생긴 결과라고 추측할 수 있다. 하지만 이와 같은 norepinephrine에 의한 histamine의 상승효과는 보다 더 깊이 추구해보아야 할 것으로 사료되어 진다.

결 론

개 적출 심동맥에 대한 histamine의 효과와 receptor의 생리적 특성에 대하여 조사하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Histamine은 $5 \times 10^{-6}M$ 에서 수축을 나타내기 시작하여 $10^{-3}M$ 까지 비례하여 수축정도가 증가하였다.
2. Histamine($10^{-3}M$)에 의한 수축효과는 atropine ($10^{-6}M$), phentolamine($10^{-6}M$), propranolol($10^{-6}M$) 및 cimetidine($10^{-6}M$) 전처리에 의하여는 차단되지 않았지만, pyrilamine($10^{-6}M$)에 의하여는 완전히 차단되었다.
3. 외부 Ca^{++} 이 전혀 없는 영양액에서는 histamine ($10^{-3}M$)의 수축효과가 외부 Ca^{++} 이 존재하는 정상 생리적 영양액에서 나타난 것에 비해 심하게 억제되어 약한 수축력을 나타내었다.
4. Histamine($10^{-3}M$)에 의한 수축효과는 papaverine ($5 \times 10^{-5}M$) 또는 verapamil($5 \times 10^{-5}M$)에 의하여 심하게 억제되었다.
5. Norepinephrine($10^{-7}M$) 또는 prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($5 \times 10^{-6}M$)을 처리하여 심동맥을 수축시킨 후에 histamine($10^{-3}M$) 첨가하였던 바 그 수축력이 더욱 증가되었다.

참 고 문 헌

1. Goodman LS, Gillman A. *The pharmacological basis of therapeutics*. 6th ed. New York: Mac-Millan Pub, 1980; 609-619.
2. Booth NH, McDonald LE. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 5th ed. Iowa: Iowa State Univ Press, 1982; 383-388.
3. Papoport RM, Muard F. Agonist-induced endothelium-dependent relaxation in rat thoracic aorta may be mediated through cGMP *Circ Res* 1983; 352-357.
4. Toda N. Mechanisms of histamine induced relaxation in isolated monkey and dog coronary arteries. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 239:529-535.
5. Brownlee C, Harry I. Some pharmacological properties of the circular and longitudinal muscle strip from guinea-pig isolated ileum. *Brit J Pharmacol* 1963; 21:544-549.
6. Carrier JM, White RE, Kirby ML. Histamine induced relaxation of rat aorta importance of Hi-receptor and vascular endothelium. *Blood vessels* 1984; 21:180-183.
7. Davies JM, Williams KI. Endothelial dependent relaxant effects of vaso-active intestinal polypeptide and arachidonic acid in rat aorta strips. *Prostaglandins* 1984; 27:195-202.
8. Van de Voorde J, Leusen I. Effect of histamine on aorta preparation of different species. *Arch Int Pharmacyn Ther* 1984; 268:95-105.
9. Kcnishi M, Toda N, Yamamoto M. Different mechanisms of action of histamine in isolated arteries of dog *Brit J Pharmacol* 1981; 74: 111-118.
10. Toda N. Endothelium-dependent relaxation induced by angiotensin II and histamine in isolated arteries of dog. *Brit J Pharmacol* 1984; 81:301-307.
11. Satoh H, Inui J. Endothelial cell dependent relaxation and contraction induced by histamine in the isolated guinea-pig pulmonary artery. *Eur J Pharmacol* 1984; 97:321-324.
12. Hagen M, Paegelow I. Histamine H_1 - and H_2 -receptors in coronary arteries of pig. *Agents*

- Actions* 9719; 9:253-256.
13. Toda N. Isolated human coronary arteries in response to vasoconstrictor substance. *Am J Physiol* 1983; 245: H937-941.
 14. Edvinsson L, Gross PM, Mohamed A. Characterization of histamine receptor in cat cerebral arteries in vitro and in situ. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 225:165-175.
 15. Beaven MA. Histamine. *N Engl J Med* 1976; 294:30-39.
 16. Black JW, Duncan WAM, Durant CV. Definition and antagonism of histamine H₂-receptors. *Nature* 1972; 236:385-389.
 17. Blyth DI. Some effects of histamine on the depolarized rat uterus. *Brit J Pharmacol* 1973; 49:445-451.
 18. Powell JR, Brody MJ. Identification and specific blockade of two receptors for histamine in the cardiovascular system. *J Pharmacol Exp Ther* 1976; 196:1-9.
 19. Grossman MI, Konturek SJ. Inhibition of acid secretion in dog by metiamide: a histamine antagonist acting on H₂-receptors. *Gastroenterol* 1974; 66:517-522.
 20. Konturek SJ. Antagonism of histamine H₂-receptors and gastric secretion. *Scand J Gastroenterol* 1973; 8:687-692.
 21. Roling GT, Farrell RL, Castell DO. Cholinergic responses of the lower esophageal sphincter. *Am J Physiol* 1972; 222:967-971.
 22. Ambachen N, Killick SW, Aboo Zar M. Antagonism by burimamide of inhibitions by histamine in plexus containing longitudinal muscle preparations from guinea-pig ileum. *Brit J Pharmacol* 1973; 48:30-35.
 23. Bareicha I, Rocha e Silva M. Occurrence of H₂-receptors for histamine in the guinea-pig intestine. *Biochem Pharmacol* 1975; 24:1215-1219.
 24. Fjalland B. Evidence for the existence of another type of histamine H₂-receptor in the guinea-pig ileum. *J Pharm Pharmacol* 1979; 31: 50-56.
 25. Barker LA, Ebersole BJ. Histamine H₂-receptors on guinea-pig ileum myenteric plexus neurons mediate the release of contractile agents. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 221:69-73.
 26. Patel NM, Goyal RK, Verma SC. Histaminergic H₁ and H₂ excitatory receptors in the guinea-pig uterus and taenia coli. *Can J Physiol Pharmacol* 1980; 58:1500-1504.
 27. Toda N, Konishi M, Miyazaki M. Involvement of endogenous prostaglandin I₂ in the vascular action of histamine in dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 223:257-262.
 28. Paton WDM, Vane JR. An analysis of the responses of the isolated stomach to electrical stimulation and to drugs. *J Physiol (London)* 1963; 134:10-16.
 29. Rocha e Silva M. Histamine: Its chemistry, metabolism and physiological and pharmacological actions. *Handb exp pharmacol* Vol. 18, part 1. Berlin. Springer-Verlag. 1966;20-255.
 30. Johnson GL, Kahnn JB. Cocaine and antihistaminic compound: Comparison of effects of some cardiovascular actions of norepinephrine, tyamine and bretylium. *J Pharmacol Exp Ther* 1966; 152:458-464.