

개 회장 평활근에 있어서 Histamine Receptor의 생리적 특성에 관한 연구

김주현 · 박영배* · 권종국**

경상대학교 농과대학 수의학과 · 서울대학교 의과대학* ·

서울대학교 수의과대학**

(1984. 3. 2 접수)

Studies on the Physiological Properties of the Histamine Receptor of Ileal Smooth Muscle in Dog

Joo-heon Kim, Yong-bae Park* and Jong-kuk Kwun**

Department of Veterinary Medicine, College of Agriculture, Gyeongsang National University.,

College of Medicine, Seoul National University*

College of Veterinary Medicine, Seoul National University**

(Received March 2. 1984)

Abstract: To validate the physiological properties of the histamine receptors of ileal smooth muscle in dog, the effects of adrenergic-, cholinergic-, and H-receptor antagonists on the responses of ileal smooth muscle strips to histamine were investigated.

The results were summarized as follows;

1. Histamine caused the contraction of ileal smooth muscle and the contractile responses were increased between the concentration of histamine 10^{-7} M and 10^{-5} M with dose-dependent manner in dog.
2. The shorter the treatment interval of histamine, the lower the contractile activity until the treatment interval extended to 40 minutes.
3. The contractile response induced by histamine was completely blocked by the pretreatment with a H_1 -receptor blocker, chlorpheniramine and not by the pretreatment with a H_2 -receptor blocker, cimetidine.
4. The contractile response induced by histamine was not blocked by the pretreatment with a cholinergic receptor blocker, atropine.
5. The contractile response induced by histamine was not blocked by the pretreatment with an α -adrenergic receptor blocker, phenoxybenzamine, or a β -adrenergic receptor blocker, propranolol.

From these results, it was suggested that the contraction induced by histamine was elicited through H_1 -receptor on the ileal smooth muscle in dog.

본 논문의 요지는 제34회 경상대학교 교수 연구 종합발표회(1984.2.23)에서 발표하였음.

서 론

Histamine은 일종의 조직 hormone으로서 여러가지 원인에 의하여 mast cell 및 basophil에서 histidine이 decarboxylation되어 생성되며, 조직으로부터 유리되어 수용체와 작용함으로써 여러가지 생리적 기능을 나타낸다²¹⁾.

Histamine은 주로 외분비선과 평활근에 작용하며, 각 장기의 반응은 동물에 따라서 혹은 개체에 따라서 서로 차이를 보이고 있으며, histamine의 생리적 기능에 대하여도 아직 불분명한 점이 많다^{21,25)}.

특히 가축에 있어서 histamine은 살파제 및 항생제에 의한 알러지 반응, 반추수에 있어서는 고창증, 체엽염, 질소뇨증, 괴사성유방염, 폐염 그리고 폐지에 있어서는 장부종 기타 여러가지 형태의 shock와 밀접한 연관이 있는 것으로 알려져 있다²⁵⁾.

Histamine은 말초혈관을 이완시킴으로써 사람과 여러 동물의 전신혈압을 낮추나²¹⁾ 토끼 및 고양이에서는 소동맥을 강력히 수축하여 전신혈압을 상승시킨다¹⁹⁾.

또한 Histmine은 대부분의 동물의 기관지 평활근을 수축시키며, 쥐를 제외한 여러 동물의 자궁평활근을 수축시킨다²⁵⁾.

이와같은 histamine의 다양한 약리작용은 2종류의 receptor(H₁ 및 H₂ receptor)를 통하여 반응을 나타내는 것으로 알려져 있는데 그중 H₁ receptor는 알러지 반응, 기관지경련 및 혈관의 수축을 일으키며^{6-8,17,32)}, H₂ receptor는 위산분비, 자궁근 이완 및 심장에 대한 chronotropic action과 밀접한 연관이 있는 것으로 알려져 있다^{22,27,35)}.

Histamine은 장관 평활근을 수축시키는 작용이 있으며, 이 작용은 평활근중의 H₁-receptor를 통하여 나타나는 것으로 알려져 있다. 그러나 최근에 Baker와 Ebbersole³⁵⁾은 guinea pig의 회장에는 excitation H₂-receptor가 존재하고 있다고 보고했으며, Patel 등³⁰⁾도 guinea pig 결장류가 metiamide에 민감하며 4-methylhistamine에 의해 수축성 반응을 보이기 때문에 장관 평활근에서는 수축을 유발하는 H₂-receptor가 존재한다고 하였다.

그러나 많은 연구자들이 H₂-receptor가 장관 평활근의 이완을 유발시키는 것으로 보고하고 있어^{1,4,20,33)} 장관 평활근에서 histamine이 어떤 receptor를 통해서, 또한 어떤 기전으로 어떤 작용을 나타내는지는 아직까지 명확히 규명되어 있지 않은 실정이다.

또한 Sakai 등³⁷⁾은 guinea pig의 회장에서 histamine을 적용할 경우 H₁-receptor를 통해 수축반응을 보이나,

쥐의 회장에서는 histamine이 어떠한 반응도 일으키지 못한다고 보고함으로써 동물종 간에도 심한 차이를 나타내고 있음을 암시해주고 있다. 따라서 본 저자들은 histamine에 대한 개 회장 평활근의 반응과 그러한 반응이 histamine의 어떤 receptor를 통해 나타내는지를 규명하기 위하여 본 실험을 수행하였다.

재료 및 방법

실험동물 및 근 절편제작: 이 실험에서는 20kg 내외의 성숙한 잡종견 10두를 암수 구별없이 사용하였다. 실험동물은 두부를 타격하여 질식시킨 후 즉시 회장 말단을 적출하여 Tyrode solution내에 담그고 너비 0.5cm, 길이 20.cm 정도의 종주근 절편을 만들었다.

영양액의 조성: 본 실험에 사용한 영양액의 조성은 다음과 같다. NaCl 136mM, KCl 2.7mM, CaCl₂ 1.8mM, MgCl₂ 1.0mM, glucose 5.5mM, Tris-HCl 24 mM(pH 7.4).

운동성의 묘기: 위에서와 같이 제작한 회장 종주근 절편을 20ml의 Magus관에 옮겨 한쪽 끝은 저부에 고정되었고 하였으며 다른 한쪽 끝은 근수축변환기(force transducer, Narco, Biosystem, F-60)에 연결하여 polygraph(Narco Biosystem, Mk III)를 사용하여 근육의 등장성 수축성(isometric contraction)을 묘기하였다. 이때 영양액은 37°C를 유지하였고, 100% O₂를 공급하면서 최초의 장력으로 1.0g의 부하를 가하여 60분 동안 평형시킨 후 약물실험을 하였다.

약물: 본 실험에 사용한 약물은 다음과 같다.

histamine(Sigma Chem. Co.), chlorphenilamine(Lederle Generics), cimetidine(Sigma Chem. Co.), atropine sulfate (Sigma Chem. Co.), phenoxybenzamine(Smith Kline & French Labs.), propranolol (Sigma Chem. Co.)

결 과

Histamine의 회장 평활근 절편에 대한 영향: 개 회장 평활근은 histamine의 농도 10⁻⁷M에서 수축을 일으키기 시작하여 10⁻⁵M에서 최대 수축반응을 보였으며, histamine의 농도변화에 따른 수축정도는 농도증가에 비례하여 수축고가 증가되는 경향을 보였다(Fig. 1 및 2).

또한 nonspecific desensitization에 대한 실험을 하기 위하여 10⁻⁵M의 높은 농도를 처리한 후 일정한 시간이 경과한 후에 다시 histamine을 처리해 본 결과, 처리 간격이 짧으면 짧을수록 수축력이 감소하였으며, 처리간격이 40분 이상인 경우에 수축력의 크기가 최초에

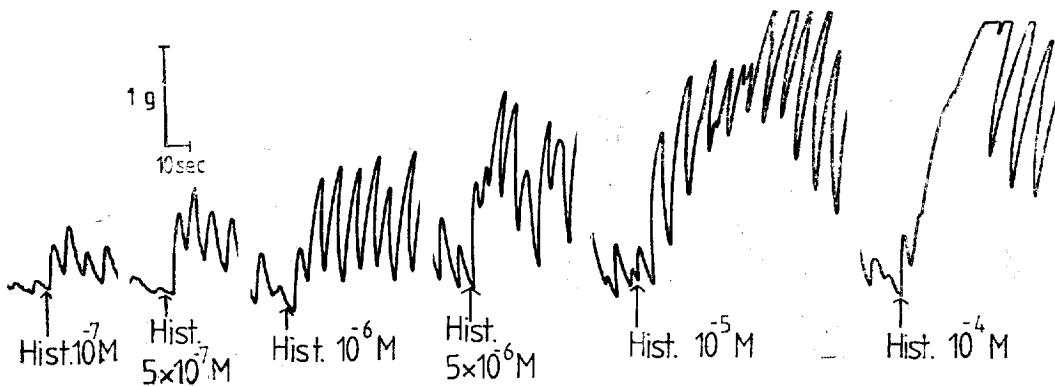


Fig. 1. Effect of histamine (Hist.) on canine ileal segment.

나타난 수축력의 크기와 동일하게 나타났다. 따라서 이 후의 모든 실험에서는 histamine을 처리한 후 40분 이상의 회복기간을 둔 후 다음 약물을 처리하였다.

Histamine의 작용에 대한 H_1 -receptor 차단제의 영향: 개 회장 평활근질편에 대한 histamine의 수축 작용과 H_1 -receptor와의 관계를 확인하기 위하여 H_1 -receptor 차단제로 널리 알려진 chlorpheniramine을 10^{-6} M로 전처리한 후 histamine을 적용하였을 때 histamine에 의한 개 회장 평활근의 수축반응은 완전히 차단되었다. 또한 chlorpheniramine 10^{-6} M 자체는 회장 평활근의 자율운동과 tone에 영향을 미치지 않았다 (Fig. 3).

Histamine의 작용에 대한 H_2 -receptor 차단제의

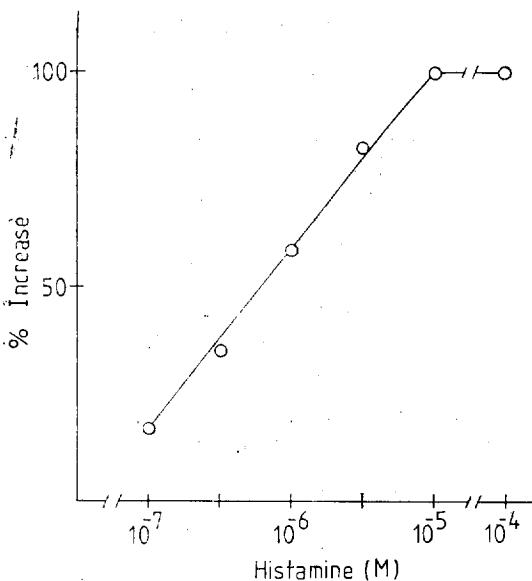


Fig. 2. Effect of histamine on contractile activity in canine ileal segment.

영향: 개 회장 평활근 질편에 대한 histamine의 수축 효과가 H_2 -receptor와 어떤 관계가 있는지를 확인하기 위하여 H_2 -receptor 차단제로 널리 알려진 cimetidine을 10^{-6} M로 전처리한 후 histamine을 적용하였을 때 histamine에 의한 수축반응은 차단되지 않았지만, 모든 경우에 있어서 자율운동과 tone이 증가되는 경향을 보였다. 또한 cimetidine 10^{-6} M 자체는 개 회장 평활근의 자율운동과 tone에 영향을 미치지 않았다 (Fig. 4).

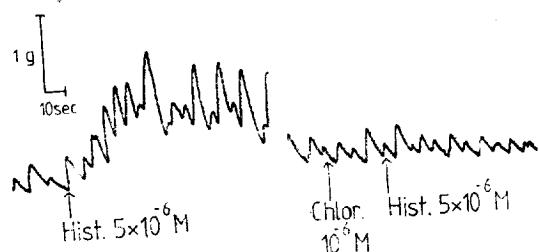


Fig. 3. Effect of chlorpheniramine (Chlor.) on contractile response to histamine (Hist.) in canine ileal segment.

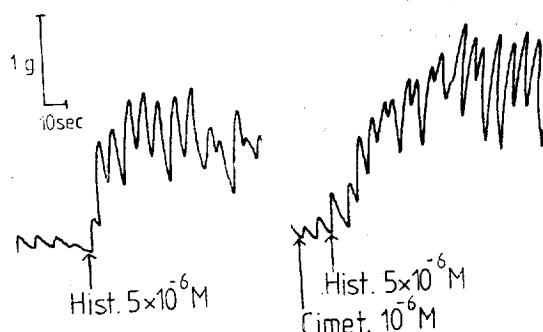


Fig. 4. Effect of cimetidine (Cimet.) on contractile response to histamine (Hist.) in canine ileal segment.

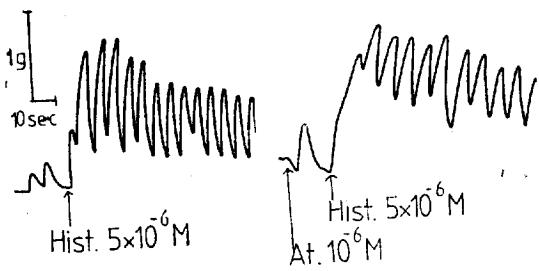


Fig. 5. Effect of atropine (At.) on contractile response to histamine (Hist.) in canine ileal segment.

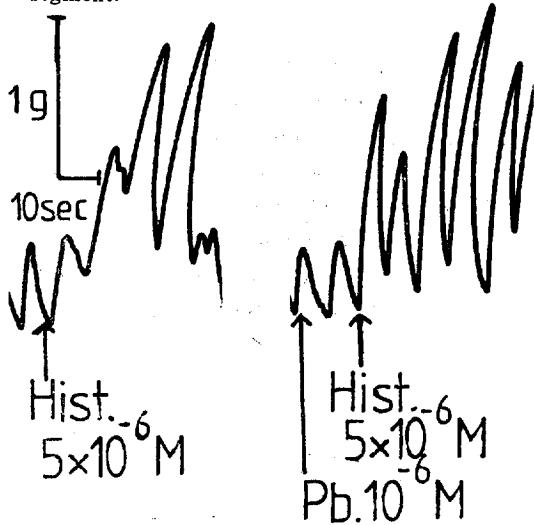


Fig. 6. Effect of phenoxybenzamine (Pb.) on contractile response to histamine (Hist.) in canine ileal segment.

Histamine의 작용에 대한 cholinergic receptor 차단제의 영향: 개 회장 평활근 절편에 대한 histamine의 수축효과가 cholinergic receptor와는 어떤 관계가 있는지를 확인하기 위하여 cholinergic receptor 차단제인 atropine을 10^{-6} M되게 전처리를 한 후 histamine을 적용하였을 때 histamine에 의한 수축반응은 영향을 받지 않았다. 또한 atropine 10^{-6} M농도 자체는 개 회장 평활근의 자율운동과 tone에 영향을 미치지 않았다(Fig. 5).

Histamine의 작용에 대한 α -adrenergic receptor 차단제의 영향: 개 회장 평활근 절편에 대한 histamine의 수축효과가 α -adrenergic receptor와는 어떤 관계가 있는지를 확인하기 위하여 α -adrenergic receptor 차단제로 널리 알려진 phenoxybenzamine을 10^{-6} M 농도되게 전처리한 후 histamine을 적용하였을 때 histamine에 의한 개 회장 평활근의 수축반응은 차단되지

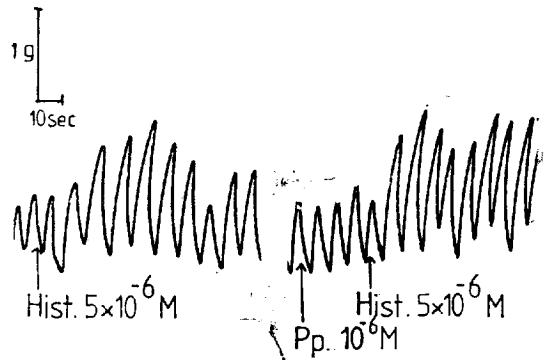


Fig. 7. Effect of propranolol (Pp.) on contractile response to histamine (Hist.) in canine ileal segment.

않았다. 또한 phenoxybenzamine 10^{-6} M 자체는 개 회장 평활근의 자율운동과 tone에 영향을 미치지 않았다(Fig. 6).

Histamine의 작용에 대한 β -adrenergic receptor 차단제의 영향: 개 회장 평활근 절편에 대한 histamine의 수축효과가 β -adrenergic receptor와는 어떤 관계가 있는지를 확인하기 위하여 β -adrenergic receptor 차단제로 널리 알려진 propranolol을 10^{-6} M되게 전처리한 후 histamine을 적용하였을 때 histamine에 의한 개 회장 평활근의 수축반응은 영향을 받지 않았다. 또한 propranolol 10^{-6} M 자체는 개 회장 평활근의 자율운동과 tone에 영향을 미치지 않았다(Fig. 7).

고 칠

평활근에서는 쉽게 활동전압이 발생하게 되며 이와같은 활동전압의 발생은 긴장(tension)을 변화시킴으로써 조절(modulation)되는 것으로 믿어지고 있다. acetylcholine과 같은 약물은 막전압에 민감한 ion channel에 특이하게 작용하여 활동전압을 발생시키지만 주된 활동전압의 발생기전은 여러가지 원인에 의한 세포막의 탈분극 때문인 것으로 추측되고 있다¹²⁾.

Acetylcholine에 의한 세포막의 탈분극은 세포막에 대한 Na^+ , K^+ 및 Ca^{++} 의 투과성을 증가시킴으로써 일어나는 것으로 추측되고 있으나^{9~11)}, histamine과 carbachol은 K^+ 의 세포막을 통한 efflux를 증가시키며^{2,3,14~16,18)} guinea pig 회장 평활근에서 활성화된 histamine-receptor와 muscarinic receptor는 동일한 ion channel을 이용하는 것으로 추측되고 있다¹⁵⁾. 따라서 histamine이 acetylcholine과 유사한 기전을 통하여 수축을 나타낼 것으로 믿어지고 있다¹²⁾.

또한 histamine을 장간막 동맥내에 투여했을 경우 나

타나는 쥐의 소장의 수축반응이 hexamethonium에 의해 억제되어지기 때문에 histamine이 cholinergic interneuron을 통해 작용할 것으로 추측되고 있다³⁶⁾. 그리고 guinea pig의 회장에서 pyrilamine 존재하에 histamine에 의해 나타난 수축현상의 감소가 atropine에 의해 영향을 받는다고 보고함³⁹⁾으로써 histamine에 의한 효과가 atropine에 의해서 어떤 영향을 받는 것으로 추측되고 있다.

그러나 본 실험에서 atropine 전처리에 의하여 histamine에 의한 수축효과가 아무런 영향을 받지 않는 점으로 보아 histamine receptor와 cholinergic receptor와는 서로 직접적인 연관이 없는 것으로 추측되어진다.

Acetylcholine이나 histamine을 높은 농도로 처리한 후 충분한 시간이 경과되지 않은 상태에서 다시 같은 약물을 계속 처리하게 되면 처음에 나타난 효과보다도 약한 반응을 나타내며, 이와같은 반응을 nonspecific desensitization이라 한다²⁴⁾.

본 실험에서도 역시 이와같은 nonspecific desensitization은 histamine을 처음 처리한 후 40분이 경과되지 않은 상태에서 처음에 처리한 농도와 같은 농도를 재차 처리하면 최초에 나타난 수축반응보다 수축의 정도가 감소되어지는 경향을 관찰할 수 있었다. 이와같은 desensitization에 대한 정확한 기전은 알 수 없으나 Joiner²⁴⁾는 acetylcholine에 의한 desensitization은 세포내의 Na^+ 및 K^+ 과 같은 전해질 농도의 변화에 기인된 것으로 추측하고 있으며, histamine에 의하여 나타난 desensitization은 K^+ 의 efflux의 변화와 관계가 있을 것으로 추측되어지고 있다.

Histamine은 감각신경 및 교감신경 말단에서 신경기능에 영향을 미치며^{26, 31, 34)} 감상선의 chromaffin cell을 수축시켜서 epinephrine을 혈중으로 유리시키기도 한다³⁸⁾. 또한 과량의 histamine은 심장기능을 항진시키며 이와같은 반응은 histamine이 직접 그 receptor에 작용하여 나타난 것이 아니라, vesicle내의 norepinephrine을 방출시킴으로써 나타난 것으로 추측되어지고 있다³⁴⁾. 또한 histamine이 교감신경 말단에서 norepinephrine 혹은 tyramine의 uptake를 방해하여 norepinephrine에 대한 반응을 보다 증진시킨 것으로 추측되어지고 있다²³⁾.

그러나 이²⁸⁾에 의하면 가토 자궁근에서 histamine이 수축효과를 나타내며, reserpine을 전처리하여 vesicle내의 norepinephrine을 고갈시킨 후에도 역시 histamine은 수축반응을 보였다고 하였다. 그리고 phenoxybenzamine에 의하여 histamine에 의한 자궁근의 수축반응이 차단되는 것으로 보아 histamine은 교감신경계

를 통하여 간접적으로 작용하지는 않는다고 하였으나, α -adrenergic receptor과 histamine receptor와는 연관 관계가 있을 것으로 추측하였다.

그러나 본 실험에서 histamine의 수축효과가 α 및 β -adrenergic receptor 차단제에 의하여 아무런 영향을 받지 않았기 때문에 개 회장 평활근에 대한 histamine의 수축작용은 신경성 작용을 통해 간접적으로 나타난 것이 아닌 것으로 사료된다.

본 실험에서 histamine에 의하여 완전히 차단되는 것으로 보아 개 회장 평활근에 나타난 수축반응이 H_1 -receptor를 통한 수축반응임을 알 수 있으며, 이와같은 결과는 guinea pig³⁹⁾ 회장에서 H_1 -receptor 차단제인 pyrilamine에 의하여 histamine에 의한 수축반응이 차단되는 보고와 일치한다.

그리고 guinea pig 회장 평활근에 있어서 수축성 홍분효과를 유도하는 H_2 -receptor가 있음이 보고되어 있으며⁵⁾, guinea pig의 위 저부 평활근에 있어서 histamine은 이완효과를 나타내며 이와같은 이완효과는 cimetidine에 의해 쉽게 차단됨이 보고되었다²⁹⁾.

본 실험에서 H_2 -receptor 차단제인 cimetidine 전처리 후에 histamine을 적용하였을 때 cimetidine을 처리하지 않았을 때보다 수축반응의 정도가 다소 증가되었 것으로 보아 Nakazawa 등²⁹⁾이 보고한 H_2 -receptor를 통한 이완효과를 간접적으로 증명할 수 있었다. 그러나 H_2 -receptor를 통한 이완작용에 대하여는 추후에 더 추구해 보아야 할 것으로 사료된다.

결 론

Histamine이 개 회장 평활근에 미치는 영향을 평활근 결편을 제작하여 관찰하였던 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Histamine은 10^{-7}M 부터 개 회장 평활근을 수축시키기 시작하여 10^{-6}M 농도까지 농도에 비례하여 수축정도가 증가하였다.
2. Histamine을 처리한 시간간격이 짧으면 짧을수록 수축정도가 감소하였으며, 처리간격이 40분이 초과한 경우는 수축정도가 최초에 비하여 변하지 않았다.
3. Histamine ($5 \times 10^{-6}\text{M}$)의 수축효과는 H_1 -receptor 차단제인 chlorpheniramine(10^{-6}M) 전처리에 의하여 완전히 차단되었으며, H_2 -receptor 차단제인 cimetidine(10^{-6}M)에 의하여는 차단되지 않았다.
4. Histamine($5 \times 10^{-6}\text{M}$)의 수축효과는 cholinergic receptor 차단제인 atropine(10^{-6}M)에 의하여 차단되지 않았다.
5. Histamine($5 \times 10^{-6}\text{M}$)의 수축효과는 α -adrenergic

receptor 차단제인 phenoxybenzamine(10^{-6} M)과 β -adrenergic receptor 차단제인 propranolol(10^{-6} M)에 의하여 차단되지 않았다.

이상의 결과를 종합하면 histamine은 개 회장 평활근에서 H₁-receptor를 통하여 수축효과를 나타내는 것으로 추측된다.

참 고 문 헌

1. Ambache, N., Killick, S.W. and Aboo Zar, M.: Antagonism by burimamide of inhibitions by histamine in plexus containing longitudinal muscle preparations from guinea-pig ileum. Br. J. Pharmacol. (1973) 48 : 30.
2. Banerjee, A.K.: The influence of drugs upon K fluxes in guinea-pig ileum. Archs Int. Pharmacodyn. Ther. (1972) 198 : 173.
3. Banerjee, A.K. and Lewis, J.J.: Effects of smooth muscle stimulants and their antagonists upon potassium ion uptake and release in strips of guinea-pig ileum. J. Pharm. Pharmacol. (1964) 16 : 134.
4. Bareicha, I., Rocha, E. and Silva, M.: Occurrence of H₂-receptors for histamine in the guinea-pig intestine. Biochem. Pharmacol. (1975) 24 : 1215.
5. Barker, L.A. and Ebersole, B.J.: Histamine H₂-receptors on guinea-pig ileum myenteric plexus neurons mediate the release of contractile agents. J. Pharmacol. Exp. Ther. (1982) 221 : 69.
6. Beaven, M.A.: Histamine. N. Engl. J. Med. (1976) 294 : 30.
7. Black, J.W., Duncan, W.A.M. and Durant, C.V.: Definition and antagonism of histamine H₂-receptors. Nature (1972) 236 : 385.
8. Blyth, D.I.: Some effects of histamine on the depolarized rat uterus. Br. J. Pharmacol. (1973) 49 : 445.
9. Bolton, T.B.: The depolarizing action of acetylcholine or carbachol in intestinal smooth muscle. J. Physiol. (1972) 220 : 647.
10. Bolton, T.B.: The permeability change produced by acetylcholine in smooth muscle. In Drug Receptors, ed Rang, H. P., MacMillan, London, (1973) pp.87~102.
11. Bolton, T.B.: Effects of stimulating the acetylcholine receptor on the current-voltage relationships of the smooth muscle membrane studied by voltage clamp of potential recorded by micro-electrode. J. Physiol. (1975) 250 : 175.
12. Bolton, T.B.: Mechanism of action of transmitters and other substances on smooth muscle. Physiol. Rev. (1979) 59 : 606.
13. Bolton, T.B. and Clark, J.R.: Effect of histamine, high potassium and carbachol on ⁴²K efflux from longitudinal muscle of guinea-pig intestine. J. Physiol. (1981) 320 : 347.
14. Bolton, T.B. and Clark, J.P.: Actions of various muscarinic agonists on membrane potential, potassium efflux and contraction of longitudinal muscle of guinea-pig intestine. Br. J. Pharmacol. (1981) 72 : 319.
15. Bolton, T.B., Clark, J.P., Kitamura, K. and Lang, R.J.: Evidence that histamine and carbachol may open the same ion channels in longitudinal smooth muscle of guinea-pig ileum. J. Physiol. (1981) 320 : 363.
16. Born, G.V.R. and Bülbbring, E.: The movement of potassium between smooth muscle and the surrounding fluid. J. Physiol. (1956) 131 : 690.
17. Brownlee, G. and Harry, I.: Some pharmacological properties of the circular and longitudinal muscle string from the guinea pig isolated ileum. Brit. J. Pharmacol. (1963) 21 : 544.
18. Burgen, A.S.V. and Spero, L.: The action of acetylcholine and other drugs on the efflux of potassium and rubidium from smooth muscle of the guinea-pig intestine. Br. J. Pharmacol. (1968) 34 : 99.
19. Dale, H.H.: Some chemical factors in the control of the circulation. Lancet (1929) 1 : 1179.
20. Fjalland, B.: Evidence for the existence of another type of histamine H₂-receptor in the guinea-pig ileum. J. Pharm. Pharmacol. (1979). 31 : 50.
21. Goodman, L.S. and Gillman, A.: The Pharmacological basis of therapeutics, 5th ed.,

- MacMillan Pub. Co., Inc., N.Y. (1975) p.590.
22. Grossman, M.I. and Konturek, S.J.: Inhibition of acid secretion in dog by metiamide: a histamine antagonist acting on H₂-receptors. *Gastroenterol.* (1974) 66:517.
23. Jonhnson, G.L. and Kahn, J.B.: Cocaine and antihistaminic compounds: Comparison of effects of some cardiovascular actions of norephrine, tyamine and bretylium. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1966) 152:458.
24. Joiner, P.D.: Studies on the loss of acetylcholine sensitivity in ileal muscle. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1973) 186:552.
25. Jones, L.M., Booth, N.H. and McDonald, L.E.: Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 4th ed., The Iowa State University Press. Ames. (1977) p.449.
26. Keele, C.A. and Armstrong, D.: Substances producing pain and itch. The William and Wilkins Co, Baltimore, 1964.
27. Konturek, S.J.: Antagonism of histamine H₂-receptors and gastric secretion. *Scand. J. Gastroenterol.* (1973) 8:687.
28. Lee, M.H.: Studies on the mechanical activity of the rabbit myometrium. II. Effect of adrenergic α-receptor blockers on the response of the isolated rabbit uterus to histamine. *Seoul Univ. J. Vet. Sci.* (1979) 4:62.
29. Nakazawa, S., Ichikawa, T., Naito, Y. and Tsukamoto, Y.: Effect of histamine on the gastric smooth muscles of guinea-pig. *Digestion* (1981) 22:203.
30. Patel, N.M., Goyal, R.K. and Verma, S.C.: Histaminergic H₁ and H₂ excitatory receptors in the guinea-pig uterus and taenia coli. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* (1980) 58:1500.
31. Paton, W.D.M. and Vane, J.R.: An analysis of the responses of the isolated stomach to electrical stimulation and to drugs. *J. Physiol. London* (1963) 134:10.
32. Powell, J.R. and Brody, M.J.: Identification and specific blockade of two receptors for histamine in the cardiovascular system. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1976) 196:1.
33. Reinhardt, D., Ritter, E., Butzheinen, R. and Shcumann, H.J.: Relationship between histamine-induced changes of cyclic AMP and mechanical activity on smooth muscle preparations of the guinea-pig ileum and rabbit mesenteric artery. *Agents Actions* (1979) 9:155.
34. Roch e Silva, M.: Histamine: Its chemistry, metabolism and physiological and pharmacological actions. *Handb. exp. Pharmak.*, Vol. 18, Part I, Springer-Verlag, Berlin. (1966)
35. Roling, G.T., Farrell, R.L. and Castell, D.O.: Cholinergic responses of the lower esophageal sphincter. *Am. J. Physiol.* (1972) 222:967.
36. Sakai, K.: A pharmacologica analysis of the contractile action of histamine upon the ileal region of the isolated, blood-perfused small intestine of the rat. *Br. J. Pharmacol.* (1979) 67:587.
37. Sakai, K., Shiaki, Y., Tatsumi, T. and Tsutji, K.: The actions of 5-hydroxytryptamine and histamine on the isolated ileum of the tree shres. *J. Pharmacol.* (1979) 66:405.
38. Staszewaka-Barczak, J. and Vane, J.R.: The release of catecholamines from the adrenal medulla by histamine. *Br. J. Pharmacol. Chemother.* (1965) 25:728.
39. Zaveca, J.H. and Yellin, T.O.: Histamine receptors in the myenteric plexus-longitudinal muscle of the guinea-pig ileum: H₁ and H₂-receptor mediated potentiation of the contractile response to electrical stimulation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1982) 223:177.