

## 가토 신동맥의 고농도 Histamine에 의한 노아드레날린 유발 수축 및 K<sup>+</sup>-경축 약화 기전

충남대학교 의과대학 생리학교실

이성우 · 김세훈 · 장석종 · 박해근

(1989년 10월 17일 접수)

== Abstract ==

### Effects of Histamine Pretreatment on the subsequent Noradrenaline -induced Contraction and K<sup>+</sup>-Contracture in Rabbit Renal Artery

Sung Woo Lee, Se Hoon Kim, Seok Jong Chang and Hae Kun Park

Department of Physiology, Chungnam National University,  
College of Medicine, Taejeon, Korea

The contraction of renal arterial strip by norepinephrine (NE) or 40 mM K<sup>+</sup> were significantly attenuated after histamine (10<sup>-5</sup> M)-induced contraction. The mechanisms of this phenomenon were investigated in the helical strips of isolated renal artery with the measurement of isometric tension. The arterial strip was immersed in the tris-buffered Tyrode's solution which was equilibrated with 100% O<sub>2</sub> at 35°C.

The contraction was induced by NE or 40 mM K<sup>+</sup> during the recovery from the histamine-induced contraction which lasted for 15 minutes.

The contraction by NE was also attenuated in the Ca<sup>2+</sup>-free Tyrode's solution and the increase of contraction by addition of 2 mM Ca<sup>2+</sup> was attenuated as well. This attenuation phenomenon was not observed in the presence of low concentration (3 × 10<sup>-7</sup> M) of histamine.

This attenuation was not affected by destruction of endothelium, pretreatment with papaverine or propranolol. This attenuation was partially inhibited by pretreatment of ouabain or in low K<sup>+</sup> (0.5 mM) Tyrode's solution. But the attenuation in the Ca<sup>2+</sup>-free Tyrode's solution was not inhibited. Furthermore this attenuation was completely blocked by pretreatment of diphenhydramine (H<sub>1</sub>-receptor blocker) and potentiated by pretreatment of cimetidine (H<sub>2</sub>-receptor blocker). This attenuation phenomenon was disappeared after recovery of 1 hour.

From the above results, it is suggested that the attenuation phenomenon may be resulted partially from the activation of Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> exchange pump and partially from the depletion of intracellular Ca<sup>2+</sup> pool after the histamine-induced contraction mediated through H<sub>1</sub>-receptor function.

**Key Words:** Renal artery, Histamine, Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> exchange pump, Ouabain

### 서 론

Histamine은 혈관 평활근의 H<sub>1</sub>- 또는 H<sub>2</sub>-수용체를 통하여 평활근을 수축 또는 이완시키는 물질로

알려져 왔으며 histamine의 이와 같은 작용은 실험동물의 종류에 따라, 또한 동일한 실험동물 일지라도 혈관의 종류에 따라 그 작용은 매우 다양하다. 토끼를 제외한 대부분의 포유동물에서 histamine은 H<sub>1</sub>- 및 H<sub>2</sub>-수용체를 통하여 혈관을 이완시킴으로

감압반응을 나타낸다(Broadly, 1975; Black et al, 1972, 1975; Dale & Laidlow, 1910; Owen & Parsons, 1974). 다른 포유동물들과는 달리 토끼의 혈관 평활근에서 histamine은  $H_1$ -수용체를 통하여 수축작용을,  $H_2$ -수용체를 통하여 이완작용을 나타내는데 이와같은 이유를 몇몇 연구자들은  $H_1$ -수용체가  $H_2$ -수용체보다 더 많이 분포하기 때문이라고 하였다(Angus & Corner, 1977; Bökesoy & Türker, 1974; Broadly, 1975; Casteels & Suzuki, 1980; Suzuki & Casteels, 1979). 이와 같이 histamine은 혈관 평활근에 분포하는  $H_1$ - 또는  $H_2$ -수용체를 통한 직접작용외에도 교감신경 말단에서 혈관 수축물질 유리에 영향을 미쳐 수축이완에 관여한다는 보고(McGrath & Shepherd, 1976)도 있다. 이와 같이 histamine은 직접 또는 간접작용을 통하여 혈관 평활근 세포막의 이온 투과성을 변화시킴으로써 막전압의 변화와 수축에 관여하는 것으로 알려져 왔다.

Droogmans와 Casteels (1977)에 의하면 histamine은 가토 귀의 동맥에서  $10^{-8}$ - $10^{-7}$  M의 낮은 농도에서는 저분극(hypopolarization) 없이 수축을 일으킨다고 하였으며 Karashima와 Kuriyama (1981)는 높은 농도의 histamine에 의하여 나타나는 저분극은  $H_1$ -수용체를 통하여 평활근 세포막의  $Na^+$ 에 대한 투과도가 증가되어  $Na^+$ 의 세포내 유입으로 발생된다고 하였다. Bonaccorsi등(1977)은 쥐의 꼬리동맥에서 혈관 평활근은  $K^+$ -free 용액에 의하여 세포내  $Na^+$ 의 축적이 초래되며 용액내의  $K^+$  농도를 정상화 시키면 축적된  $Na^+$ 에 의하여  $Na^+$ - $K^+$  exchange pump가 활성화되고 동시에 막전압의 감소(과분극)로 인하여 세포막의 흥분성이 떨어져 혈관 이완이 일어난다고 한 바 있다. 또한 Handrickx와 Casteels (1974) 그리고 Droogmans등(1977)은  $Na^+$ - $K^+$  exchange pump 활성의 증가 때문에 막전압이 정상으로 돌아오는데는 오랜 시간이 걸린다고 하였다. 물론 histamine에 의한 동맥의 수축유발이 저분극과 직접적인 관계가 있는 것은 아니지만(Casteels & Suzuki, 1980) 고농도의 histamine에 의한 수축 후 histamine에 의하여 축적된 세포내  $Na^+$ 은 histamine을 세척한 후에도  $Na^+$ - $K^+$  exchange pump에 영향을 주어 평활근의 수축에 약화를 초래할 수 있다.

저자는 고농도의 histamine으로 수축을 일으킨 후 세척(washing) 과정의 신동맥 즉 회복기 중의 평활근에서 norepinephrine 및 40 mM  $K^+$ 에 의한 수축반응이 histamine으로 수축을 일으키기 전에 비하여 장시간 동안 현저히 약화됨을 확인하였던 바 이러한 현상이 histamine의 어떠한 작용에 기인되는지를 연구하였다. 따라서 본 연구는 이와 같은 기전을 규명함으로써 histamine이 다른 수축물질의 작용에 미치는 영향과 아울러 histamine에 의한 수축 후 회복기 중에 일어나는 현상을 통하여 간접적으로 histamine의 작용기전을 밝히고자 하였다.

### 실 험 방 법

체중 2.0 kg 내외의 뉴질랜드산 백색 토끼(New-zealand white)를 암수 구별없이 선택하여 실험동물로 사용하였다. 토끼의 흥분으로 인한 아드레날린의 분비를 최소로 줄이기 위하여 후두부를 순간적으로 강타하여 즉사케한 후 즉시 총경동맥을 절단하여 실험시켰다. 개복하여 신동맥을 적출한 후 100% 산소로 평형을 이룬 tris-완충 Tyrode 용액(NaCl 158, KCl 4,  $CaCl_2$  2,  $MgCl_2$  1, tris 5, glucose 6 mM, pH 7.4 at 35°C)이 들어있는 준비용기 내에서 혈관 주위 조직을 깨끗이 박리하고 실온에서 1시간동안 산소를 공급하면서 회복시켰다. 혈관절제용 유리막대 끝에 혈관의 한쪽 끝을 고정하고 돌리면서 45도 방향으로 나비 2 mm, 길이 10 mm되게 안과 수술용 가위로 잘라 절편을 만들었다. 근육고정기에 절편 양 끝을 이완상태에서 실로 고정한 후 35°C에서 100% 산소로 평형을 이룬 tris-완충 Tyrode 용액이 들어있는 실험용기(용량 100 ml)에 옮겼다. 근육 고정기의 유리신을 장력변환기(F-60, Narco Biosystem)에 연결하고 20분 간격으로 새로운 용액을 갈아주면서 1시간동안 회복시켰다. 이상의 처리가 끝난 후 견인기로 혈관 절편을 길이의 10%씩 단계적으로 늘리면서 길이-장력관계를 관찰하고 최적길이를 결정하였다. 실험용기는 산소탱크와 연결된 기포 발생기를 이용하여 용액이 산소와 평형을 이룰 수 있도록 하였으며 용액이 35°C를 유지할 수 있도록 항온 순환기를 이용하여 재순환 시켰고 창력의 기록은 피지오그라프(MK-IV, Narco Biosystem)를

이용하였다(Chung et al, 1989).

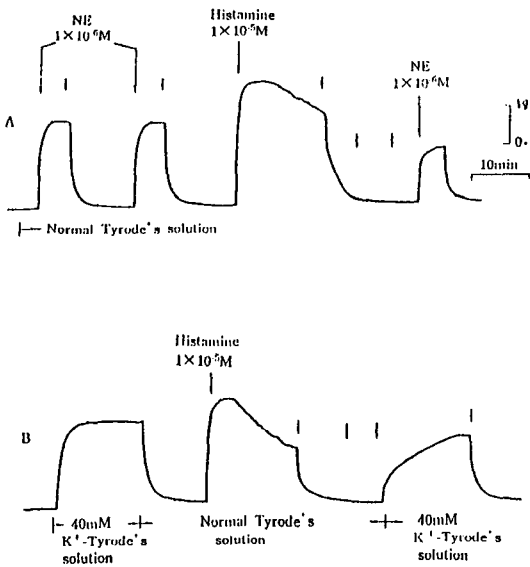
모든 실험은 약물투여가 끝난 후 3회이상 세척하여 혈관 절편이 이전 실험으로부터 완전히 회복되었음을 확인한 후 다음 실험을 진행하였다.  $K^+$ -경축 용액으로는 정상 Tyrode 용액의  $Na^+$ 를 36 mM 줄이고 대신  $K^+$ 을 높여 40 mM로 만든  $K^+$ -Tyrode 용액을 사용하였으며  $Ca^{2+}$ -free Tyrode 용액은 잔존  $Ca^{2+}$ 을 제거하기 위하여 0.1 mM EGTA를 첨가하여 사용하였다.

### 실험 성적

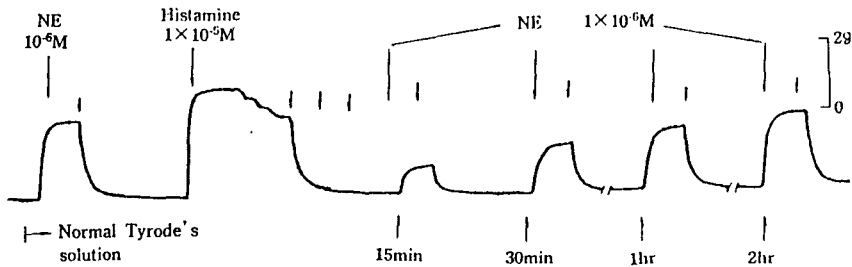
신동맥을 histamine으로 15분동안 수축시키고 세척한 후 15분간 회복시킨 다음 norepinephrine 또는 40mM  $K^+$ 을 각각 투여할 경우 수축반응은 histamine으로 수축 시키기 전에 비하여 현저히 약화되었다(Fig. 1). Fig. 1에서 보는 바와 같이  $10^{-6}$  M norepinephrine에 의하여 수축이 일정해진 것을 확인하고 histamine  $10^{-5}$  M로 수축을 일으킨 후, 정상 Tyrode 용액으로 5분 마다 3회 씻어내고 norepinephrine  $10^{-6}$  M을 다시 투여한 결과 수축반응은 유의하게 약화되었는데 이는 histamine으로 수축시키기 전 수축의  $54 \pm 4\%$ 에 해당하였다(Fig. 11). 이러한 수축반응의 감소현상은 시간의 경과에 따라서 서서히 회복되어 1시간 후에는 histamine으로 수축시키기 이전으로 거의 회복되었다(Fig. 2). 또한 수축반응의 약화현상은 40 mM  $K^+$ 에 의한 수축에서도 나타났으며 최대수축에 도달하는 수축반응의 속도도 histamine으로 수축시키기 전에 비하여 매우 늦었다(Fig. 1-B).

Histamine에 의한 수축 약화작용이 회복기 중에 잔존해 있는 histamine의 작용에 의한 것인지를 배제하기 위하여 수축을 일으키지 않는 최대 농도인 histamine ( $3 \times 10^{-7}$  M)을 전 처치하고 norepinephrine을 투여하였다. 결과 norepinephrine에 의한 수축은 histamine 전 처치에 의하여 오히려 약간 증가하였다(Fig. 3).

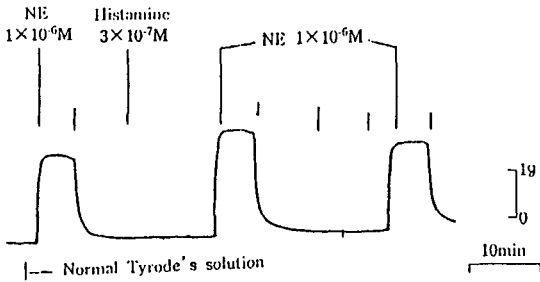
Histamine에 의한 수축 약화작용이 혈관 내피세포의 기능에 기인하는지를 알아보기 위하여 혈관 내피세포를 여과지로 문질러 파괴시킨 후 acetyl-



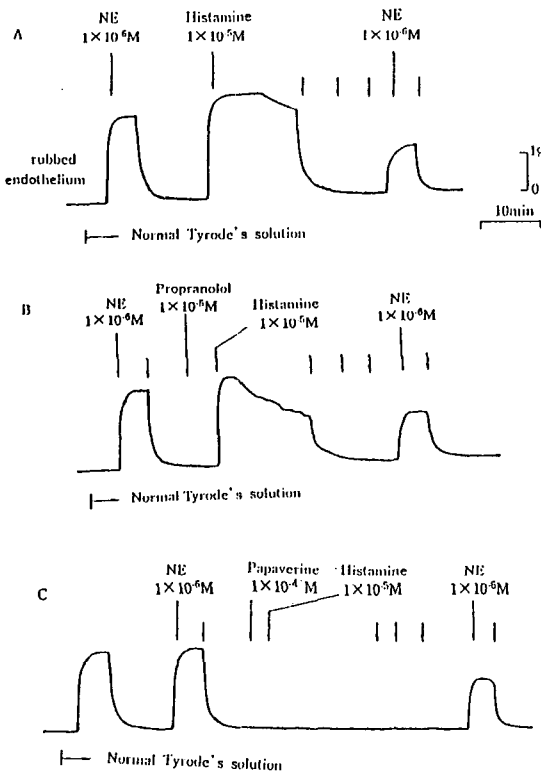
**Fig. 1.** A, B. Attenuation of contractions induced by NE (A) and 40mM  $K^+$  (B) after histamine-induced contraction in a renal artery. NE; Norepinephrine, l: Washing



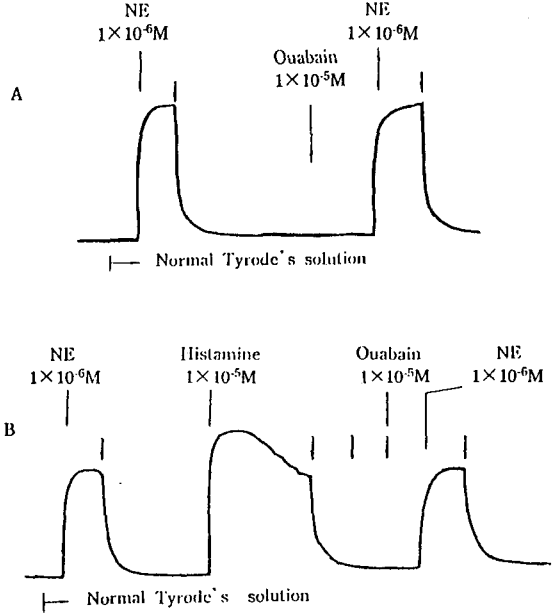
**Fig. 2.** Time-dependency of attenuation of contraction induced by NE after histamine-induced contraction.



**Fig. 3.** Effect of pretreatment with histamine on the contraction by NE. The pretreatment with low concentration of histamine ( $3 \times 10^{-7} M$ ) slightly potentiated the contraction by norepinephrine.



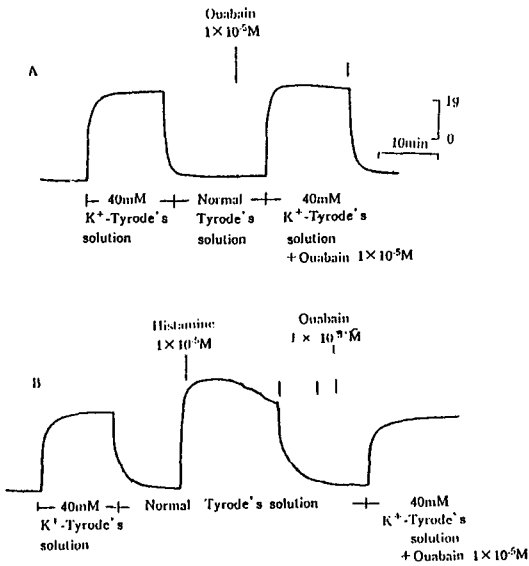
**Fig. 4.** Effects of endothelial rubbing (A), pretreatment with propranolol (B) and papaverine (C) on the attenuation of contraction induced by NE after histamine-induced contraction. The endothelial rubbing, pretreatment with propranolol, or papaverine did not affect the attenuation of contraction.



**Fig. 5.** A. Effect of ouabain on the contraction by NE. B. Effect of ouabain on the attenuation of contraction induced by NE after histamine-induced contraction. Ouabain did not affect the contraction by NE but partially blocked the attenuation of contraction induced by NE after histamine-induced contraction.

choline으로 혈관 내피세포의 파괴 여부를 확인하고 앞에서의 실험을 반복한 결과 histamine에 의한 수축 약화작용은 혈관 내피세포의 파괴에 영향받지 않았다(Fig. 4-A). 또한 수축 억제제인 papaverine (Fig. 4-C),  $\beta$ -수용체 차단제인 propranolol(Fig. 4-B)의 전처리 후 이상의 동일한 실험을 반복한 결과 papaverine과 propranolol은 histamine의 수축 약화작용에 영향을 주지 않았다.

Histamine에 의한 수축 약화작용이  $Na^+ - K^+$  ATPase 활성 즉  $Na^+ - K^+$  exchange pump 활성에 의한 것인지 알아보기 위하여 우선 실험액을 ouabain  $10^{-5} M$ 로 전처리하고 norepinephrine  $10^{-6} M$ 로 수축시킨 결과 ouabain 처리 전·후 norepinephrine에 의한 수축에는 변화가 없었다(Fig. 5-A). 그러나 histamine으로 수축시키고 세척한 후, ouabain을 전처리하고 norepinephrine으로 수축시

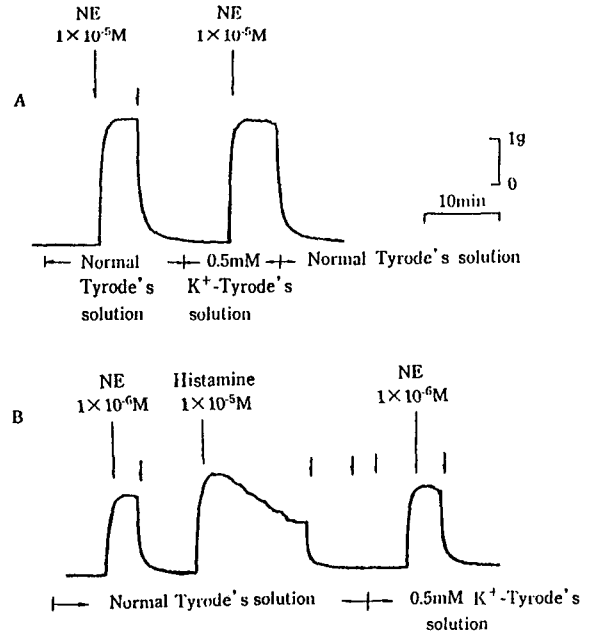


**Fig. 6. A.** Effect of ouabain on the contraction by 40 mM K<sup>+</sup>

**B.** Effect of ouabain on the attenuation of contraction induced by 40 mM K<sup>+</sup> after histamine-induced contraction. Ouabain did not affect the contraction by 40 mM K<sup>+</sup>, but blocked the attenuation of contraction induced by 40 mM K<sup>+</sup> after histamine-induced contraction.

킨 결과 histamine으로 수축시키기전 수축의 84±5%로서 ouabain을 전처치하지 않을 경우에 비하여 유의하게 수축이 증가되었다(Fig. 5-B, 11). 또한 ouabain의 이러한 작용은 40 mM K<sup>+</sup>에 의한 수축에서도 동일하였다(Fig. 6). Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> exchange pump를 억제시키기 위한 다른 방법으로 용액내 K<sup>+</sup> 농도를 0.5 mM로 낮추어 보았다. 먼저 K<sup>+</sup> 0.5 mM과 4 mM의 농도차가 NE에 의한 수축에 영향을 미치지 못함을 확인한(Fig. 7-A) 후 histamine으로 수축시키고 세척한 다음 0.5 mM K<sup>+</sup>-Tyrode 용액으로 회복시키고 norepinephrine 10<sup>-6</sup> M로 수축시킨 결과 수축은 histamine으로 수축시키기 전에 비하여 90±4%로 정상 Tyrode 용액 내에서 회복시킨 경우에 비하여 유의하게 증가되었다(Fig. 7-B, 11).

Histamine에 의한 수축 약화 작용시 수축에 동원되는 세포내·외의 Ca<sup>2+</sup>이 어떻게 영향 받는지를 알아보기 위하여 Ca<sup>2+</sup>-free Tyrode 용액에서 nore-



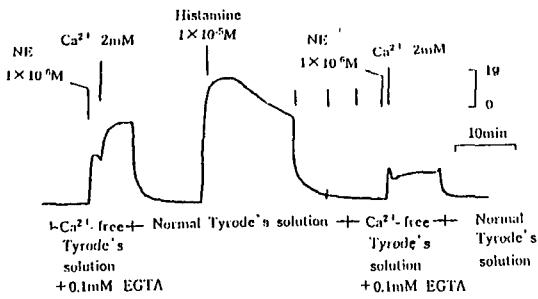
**Fig. 7. A.** Effect of 0.5 mM K<sup>+</sup>-Tyrode's solution on the contraction by NE.

**B.** Effect of recovery in 0.5 mM K<sup>+</sup>-Tyrode's solution on the attenuation of contraction induced by NE after histamine-induced contraction.

The low K<sup>+</sup> did not affect the contraction by NE but partially blocked the attenuation of contraction induced by NE after histamine-induced contraction.

pinephrine 10<sup>-6</sup> M을 투여하여 수축의 크기를 확인하고 용액내에 Ca<sup>2+</sup> 2mM을 첨가하여 수축이 부가적으로 증가됨을 확인한 후 histamine으로 수축시키고 정상 Tyrode 용액으로 세척한 후 Ca<sup>2+</sup>-free Tyrode 용액에서 norepinephrine 10<sup>-6</sup> M을 투여하여 histamine으로 수축시키기 전의 수축과 비교하였다. 결과 histamine으로 수축시킨 경우 norepinephrine에 의한 수축의 크기뿐 아니라 Ca<sup>2+</sup> 2mM 첨가에 의한 수축증가분도 감소하였다(Fig. 8).

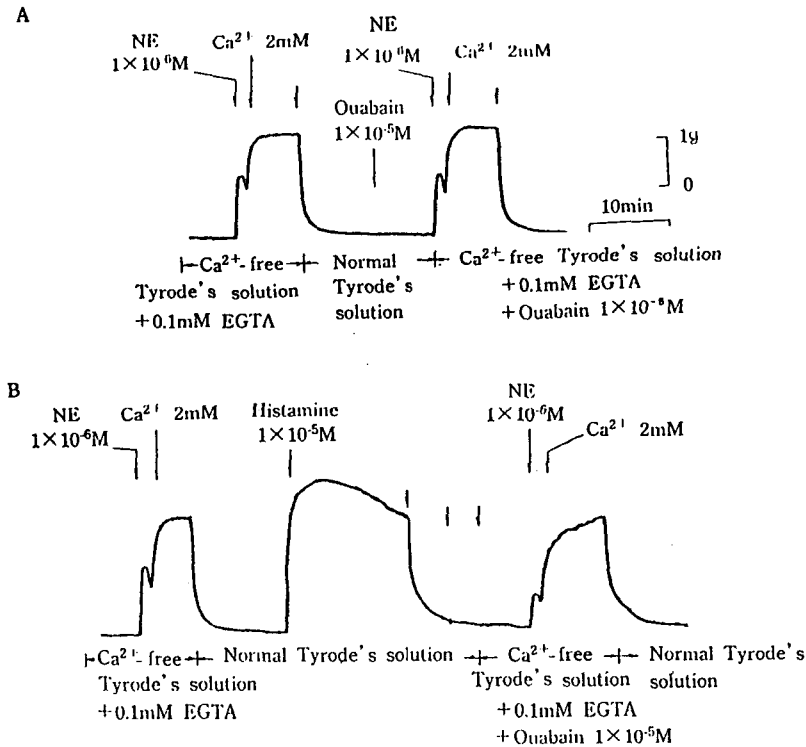
Ca<sup>2+</sup>-free Tyrode 용액에서 ouabain을 전처치하여 ouabain이 histamine의 수축약화작용에 미치는 영향을 관찰하였다. 즉 Ca<sup>2+</sup>-free Tyrode 용액 내에서의 norepinephrine에 의한 수축 및 Ca<sup>2+</sup> 2mM 투여에 의한 수축증가는 ouabain 10<sup>-5</sup> M 전처치에 의



**Fig. 8.** Attenuation of contraction induced by NE and subsequent addition of 2 mM  $\text{Ca}^{2+}$  in  $\text{Ca}^{2+}$ -free Tyrode's solution. Contraction by NE and by subsequent addition of  $\text{Ca}^{2+}$  in  $\text{Ca}^{2+}$ -free Tyrode's solution were also attenuated after histamine-induced contraction.

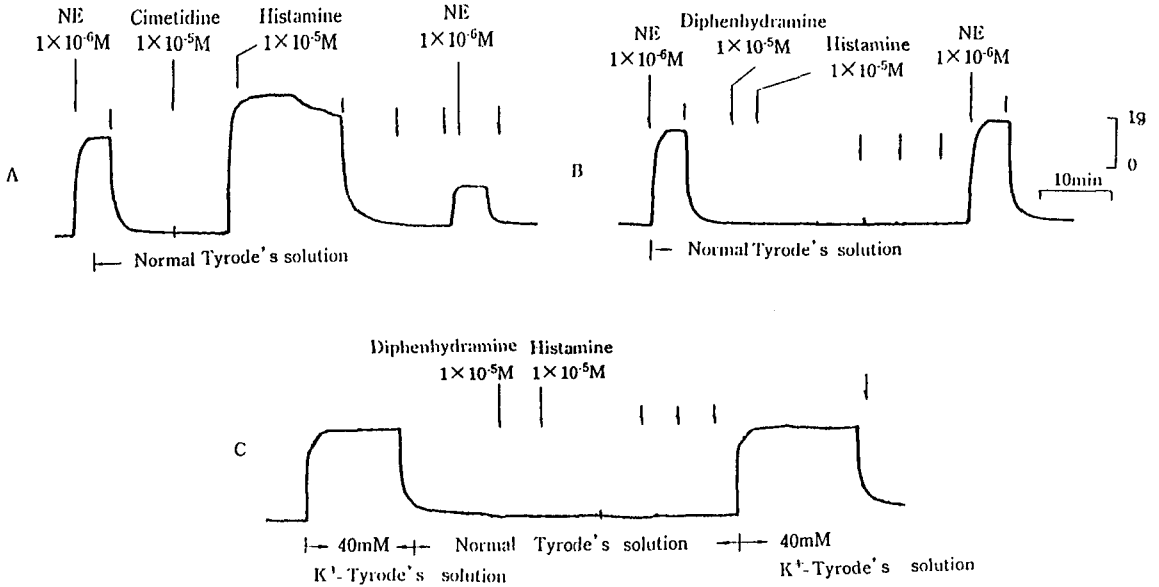
하여 영향 받지 않았다(Fig. 9-A). 그러나 histamine으로 수축시키고 ouabain으로 전처리 한 다음 norepinephrine에 의한  $\text{Ca}^{2+}$ -free Tyrode 용액내에서의 수축은 ouabain 전처치에 의해 증가되지 않았으나 용액내의  $\text{Ca}^{2+}$  2 mM 투여에 의한 수축증가는 ouabain 전처치에 의하여 histamine으로 수축시키기 전  $\text{Ca}^{2+}$  2 mM 투여에 의한 증가와 비슷하게 증가하였다(Fig. 9-B).

Histamine에 의한 수축 약화작용이 histamine 수용체의 기능과 어떤 관련이 있는지를 알아보기 위하여 cimetidine 및 diphenhydramine을 각각 전처리한 후에 histamine으로 수축시키고 세척한 후 norepinephrine  $10^{-6}$  M이나 40 mM K<sup>+</sup>을 투여하였다(Fig.

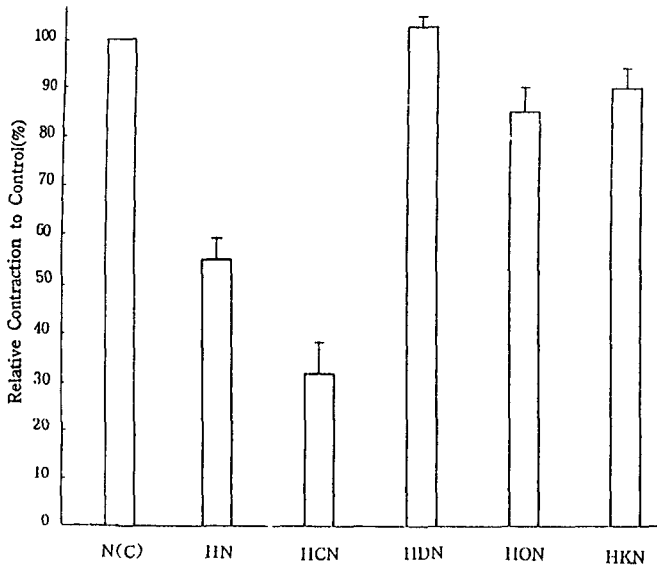


**Fig. 9. A.** Effect of pretreatment of ouabain on the contraction by NE and by subsequent addition of  $\text{Ca}^{2+}$  in  $\text{Ca}^{2+}$ -free Tyrode's solution. The pretreatment of ouabain did not affect the contraction of NE in  $\text{Ca}^{2+}$ -free Tyrode's solution.

**B.** Effect of pretreatment of ouabain on the attenuation of contraction induced by NE and by subsequent addition of  $\text{Ca}^{2+}$  in the  $\text{Ca}^{2+}$ -free Tyrode's solution after histamine-induced contraction. Attenuation of contraction induced by NE in  $\text{Ca}^{2+}$ -free Tyrode's solution was not blocked but attenuation of contraction induced by subsequent addition of  $\text{Ca}^{2+}$  was blocked by ouabain.



**Fig. 10.** Effect of pretreatment of cimetidine (A) and diphenhydramine (B, C) on the attenuation of contraction induced by NE after histamine-induced contraction. Cimetidine did not block the attenuation of contraction but potentiated it (A). Diphenhydramine abolished completely the attenuation of contraction induced by NE (B) and 40mM  $K^+$  (C).



**Fig. 11.** Comparison of attenuation of contractions induced by NE with or without some pretreatments after histamine-induced contraction.

N (C): Norepinephrine (Control)  
 HN: Histamine + Norepinephrine  
 HCN: Histamine + Cimetidine + Norepinephrine  
 HDN: Histamine + Diphenhydramine + Norepinephrine  
 HON: Histamine + Ouabain + Norepinephrine  
 HKN: Histamine + 0.5 mM  $K^+$  + Norepinephrine  
 Each value is mean  $\pm$  S.E..

10). Fig. 10에서 보는 바와 같이 cimetidine을 전처치하고 histamine으로 수축시킨 경우 histamine으로 수축시키기 전의 수축력에 비하여  $32 \pm 6\%$ 로 수축

반응의 감소정도가 cimetidine 전처치하지 않은 경우보다 더 크게 나타났으며 (Fig. 10, 11) diphenhydramine 전처치 후 histamine으로 수축시킨 경우에

있어서 norepinephrine  $10^{-6}$  M 및 40 mM  $K^+$ 에 의한 수축 약화작용은 완전히 소실되었다(Fig. 10, 11).

## 고 찰

Histamine에 의한 혈관 평활근의 수축 약화현상은 막전압의 변화없이 수용체를 통하여 수축을 유발하는 물질인 norepinephrine (Mekata & Niu 1972; Mekata, 1974)에 의한 수축(약물-기계적연결)뿐만 아니라 수용체를 통하지 않고 막전압의 저분극을 통하여 수축을 유발시키는(전기-기계적연결) 40 mM  $K^+$  (Casteels et al, 1977)에 의한 수축에서도 나타난다. 따라서 histamine으로 수축을 일으킨 후 신동맥 평활근의 수축력이 감소하는 것은 수용체들의 반응성이 감소되는데 기인하는 것이 아니라 약물-기계적연결 또는 전기-기계적연결에 의한 수축에서 공통되는 부분에 관하여 수축 약화작용을 나타내는 것으로 생각할 수 있다.

본 연구에서 histamine의 수축 약화작용이 회복기 중에 잔존해 있는 histamine에 의한 것인지를 배제하기 위하여 기초장력을 변화시키지 않는 가장 높은 histamine 농도( $3 \times 10^{-7}$  M)에서 norepinephrine을 투여한 결과 수축반응은 오히려 증가하였다. Bevan 등(1975)은 토끼의 뇌저동맥에서 기초장력이 변화되지 않는 농도의 histamine이 존재할 때 전기자극, norepinephrine 및 serotonin등에 대한 수축반응은 강화된다고 보고하였는데 이는 histamine이 이들 물질들에 대한 평활근의 반응성을 증가시키기 때문이라 하였다. 본 연구에서도 Bevan 등(1975)의 보고와 일치하는 결과를 얻었던 바 histamine으로 수축시킨 후 나타나는 수축 약화현상이 회복기 동안 잔존하는 histamine에 의한 작용이 아님을 알 수 있었다. 혈관 내피세포의 기능(Furchgott & Zawadzki, 1980)이 histamine의 수축 약화작용에 관여하는지를 규명하기 위하여 혈관 내피세포를 파괴한 후 histamine의 수축 약화작용을 검토하였던 결과 혈관 내피세포의 파괴는 histamine의 수축 약화작용에 영향을 주지 않았다. 따라서 혈관 평활근에서 histamine의 수축 약화작용에는 endothelial relaxing factor가 관여되어 있지 않음을 의미한다. 또한  $\beta$ -수용체 차단제인

propranolol에 의해서도 histamine에 의한 수축 약화작용은 영향을 받지 않았으며 이는 histamine의 수축 약화작용에는  $\beta$ -수용체의 기능이 관여하고 있지 않음을 알 수 있다. 정확한 수축억제기전은 알려져 있지 않으나 세포내로의  $Ca^{2+}$  유입을 억제하거나 세포내의  $Ca^{2+}$ 과 수축기구와의 반응을 방해하여 수축을 억제하는 약물로 알려진 papaverine (Broekaert & Godfraind, 1978; Ferrari, 1974)을 전 처치한 실험에서도 histamine에 의한 수축 약화작용은 영향을 받지 않았다. 즉 histamine에 의한 수축 약화작용은 histamine에 의한 수축 발생 유·무와는 무관한 것으로 해석된다.

$Na^+-K^+$  exchange pump 억제제인 ouabain과  $K^+$ 를 감소시킨 tris-완충 Tyrode 용액(Harder, 1980; Karaki et al, 1978; Broekaert & Godfraind, 1978)을 이용하여 histamine의 수축 약화작용에  $Na^+-K^+$  exchange pump가 관여하는지를 관찰한 결과 ouabain을 전처치 하거나  $K^+$ 이 낮은 tris-완충 Tyrode 용액에서 회복시키면 수축 약화작용은 부분적으로 억제되었다. 따라서 histamine에 의한 수축 약화작용이  $Na^+-K^+$  exchange pump의 활성화와 관련이 있음을 시사해준다. Histamine에 의한 수축 약화작용이  $Na^+-K^+$  exchange pump의 활성화와 관련이 있다는 것은 수축 약화작용의 기전이 "Potassium-relaxation" 기전과 유사함을 뜻한다. 즉 potassium relaxation이란 세포외액의  $K^+$  농도를 낮출 경우  $Na^+-K^+$  exchange pump가 억제됨으로 세포내의  $Na^+$  농도가 높아지는데 이때 세포외액의  $K^+$  농도를 정상으로 증가시키면 세포내에 축적된  $Na^+$ 에 의해서  $Na^+-K^+$  exchange pump의 활성화가 증가되기 때문에 평활근 세포내 과분극이 초래(Webb & Bohr, 1978)됨으로 수축 억제작용이 나타남을 의미한다. Histamine에 의한 혈관 평활근 수축에서도 histamine은  $H_1$ -수용체를 통하여 평활근 세포막의  $Na^+$ 에 대한 투과도를 증가시키고 이로 인한  $Na^+$ 의 세포내 유입의 증가로 저분극이 발생되며(Karashima & Kuriyama, 1981) 수축이 동반된다. 이와 같이 histamine으로 신동맥을 수축시킨 후 tris 완충 Tyrode 용액으로 씻어주면 증가된 세포내  $Na^+$ 에 의해서  $Na^+-K^+$  exchange pump의 활성화가 증가됨으로 평활근 세포내의 과분극이 초래되고 이로 인한



흥분성의 감소로 인하여 수축 약화작용이 나타날 것으로 생각된다.

혈관 평활근 수축에 있어서 세포내의  $Ca^{2+}$  농도 증가는 반드시 필요하며 이의 공급원으로는 근장그물등을 포함한 세포내의  $Ca^{2+}$  저장고에서 유리되는  $Ca^{2+}$ 과 세포막외면에 느슨하게 결합된 것을 포함한 세포외의  $Ca^{2+}$ 이 있다(Prosser, 1974; Kuriyama et al, 1977). 일반적으로 수용체를 통하여 수축을 일으키는 물질들은 세포내  $Ca^{2+}$  뿐만 아니라 세포외의  $Ca^{2+}$ 도 수축에 동원하며 수용체를 통하지 않고 막전압을 변화시켜 수축을 일으키는 물질들은 세포외의  $Ca^{2+}$  유입을 통하여 수축을 일으키는 것으로 알려져 있다(Yamashita et al, 1977).

본 연구에서 신동맥 평활근이 histamine에 의해 수축을 일으킨 후에 norepinephrine에 의한 수축시 세포내에서 유리되는  $Ca^{2+}$ 에 의한 수축뿐 아니라 세포외에서 유입된  $Ca^{2+}$ 에 의한 수축도 매우 감소되었으며 ouabain 전처치에 의해서 세포내에서 유리되는  $Ca^{2+}$ 에 의한 수축부분은 계속 감소된채로 남아 있었으나 세포외에서 유입되는  $Ca^{2+}$ 에 의한 수축부분은 완전히 회복되었다(Fig. 9). Ouabain에 의해서 수축이 회복되는 부분과 그렇지 않은 부분이 존재하는 것은 histamine에 의한 수축 약화작용이  $Na^+-K^+$  exchange pump의 활성화에 의한 과분극 외에 다른 기전이 혼합되어 있음을 암시한다.

따라서 histamine 수용체 차단제를 이용하여 수축 약화 기전을 더 추구하였다.  $H_1$ -수용체 차단제인 diphenhydramine으로 전처치한 신동맥 평활근은 수축 약화작용이 완전히 소실되었으며  $H_2$ -수용체 차단제인 cimetidine 전처치후 histamine에 노출시킨 신동맥 평활근은 수축 약화작용이 더 크게 타났다. 이러한 결과는 histamine이 평활근 세포막에 존재하는  $H_1$ -수용체를 통하여 수축 약화작용을 나타냈음을 시사한다. Histamine은 앞에서 언급한 바와 같이  $H_1$ -수용체를 통하여 혈관 평활근 수축과 동시에 저분극을 유발시키며 세포내 저장된  $Ca^{2+}$ 을 감소시킨다(Deth & van Breemen, 1974). 따라서  $H_1$ -수용체를 차단하면  $H_1$ -수용체를 통한 세포내로의  $Na^+$  유입이 차단되며 세포내 저장된  $Ca^{2+}$ 의 감소 현상이 억제되어 수축 약화작용이 나타나지 않으며  $H_2$ -수용체를 차단시키면  $H_1$ -수용체를 통한 his-

tamine 작용이 상대적으로 강화되고 세포내  $Ca^{2+}$ 의 유리를 억제 시키는  $H_2$ -수용체의 작용(Casteels & Suzuki, 1980)도 차단됨으로 인하여 세척후에 수축 약화 작용이 더 커질것으로 생각한다.

이상의 결과들로 부터 histamine으로 수축을 일으킨 신동맥 평활근에서 나타나는 수축 약화작용은 첫째,  $H_1$ -수용체를 통하여 세포내로의  $Na^+$  유입이 증가되어  $Na^+-K^+$  ATPase의 활성이 증가하고 따라서 막전압의 과분극이 초래됨으로 인한 세포외  $Ca^{2+}$ 의 유입 억제가 수축 약화작용으로 나타나며 둘째는,  $H_1$ -수용체를 통하여 세포내에 저장된  $Ca^{2+}$ 을 감소시켜서 약화시키는 것으로 사료된다.

## 결 론

Histamine으로 수축을 일으키고 세척된 회복기 중의 적출 가토 신동맥 절편(helical strip)에서 norepinephrine 또는 40 mM  $K^+$ 에 의한 수축반응이 histamine으로 수축을 일으키기 전에 비하여 현저히 약화되는 현상이 나타나는 기전을 밝히고자 등장성 수축을 이용한 실험을 통하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) Histamine에 의한 수축 후 norepinephrine에 대한 수축 반응의 감소는  $Ca^{2+}$ -free Tyrode 용액에서도 나타났으며 2 mM  $Ca^{2+}$  첨가에 의한 수축 증가분도 또한 감소를 보였다.

2) 수축을 일으키지 않는 최대의 histamine ( $3 \times 10^{-7}$  M) 전처치 후 norepinephrine을 투여했을 경우 norepinephrine에 의한 수축은 histamine 전처치에 의하여 오히려 약간 증가하였다.

3) Histamine에 의한 수축 약화작용은 혈관 내피 세포의 파괴에 의하여 영향받지 않았다.

4) Histamine에 의한 수축 약화작용은 papaverine 또는 propranolol 전처치에 의하여 영향받지 않았다.

5) Ouabain 전처치로 histamine에 의한 수축 약화작용은 억제되었다.

6) 저  $K^+$  (0.5 mM) Tyrode 용액으로 histamine의 수축 약화작용은 억제되었다.

7)  $Ca^{2+}$ -free Tyrode 용액에서 ouabain 전처치에 의하여 수축 약화작용은 억제되지 않았으나 2 mM

Ca<sup>2+</sup> 첨가에 의한 수축증가 부분에 대한 약화작용은 억제되었다.

8) Diphenhydramine 전처치에 의하여 histamine의 수축 약화작용은 완전히 소실되었으며 cimetidine에 의해서는 더욱 강화되었다.

9) Histamine에 의한 수축 약화작용은 1시간 이상의 회복에 의하여 소실되었다.

이상의 결과로 보아 가토 실험동물의 histamine에 의한 수축 후 회복기동안 나타나는 수축 약화작용은 histamine에 의한 수축기 동안 H<sub>1</sub>-수용체의 기능에 의한 세포내 Ca<sup>2+</sup>의 고갈에 기인하며 또한 수축 후 회복기동안 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> exchange pump 활성의 증가에 부분적으로 기인하는 것으로 사료된다.

## REFERENCES

- Angus JA & Korner PJ (1977). Regional vascular resistance and heart rate responses mediated through H<sub>1</sub>- and H<sub>2</sub>-receptors in the unanesthetized rabbit. *Eur J Pharmacol* 45, 45-53
- Bevan JA, Duckles SP & Lee T J-F (1975). Histamine potentiation in nerve and drug induced responses of a rabbit cerebral artery. *Circ Res* 36, 647-653
- Black JW, Duncan WAM, Durant GJ, Ganellin CR & Parsons ME (1972). Definition and antagonism of histamine H<sub>2</sub>-receptors. *Nature Lond* 236, 385-390
- Black JW, Owen DAA & Parsons ME (1975). An analysis of the depressor response to histamine in the cat and dog: involvement of both H<sub>1</sub>- and H<sub>2</sub>-receptor. *Br J Pharmac* 54, 319-324
- Bökesoy TA & Türker RK (1974). The presence of histamine H<sub>2</sub>-receptors in rabbit kidney. *Arch Int Pharmacodyn* 209, 144-149
- Bonaccorsi A, Hermsmeyer K, Aprigliano O, Smith CB & Bohr DF (1977). Mechanism of potassium relaxation of arterial muscle. *Blood Vessel* 14(5), 261-276
- Broadly KJ (1975). The role of H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub>-receptors in the coronary vascular response to histamine of isolated perfused hearts of guinea pigs and rabbits. *Br J Pharmac* 54, 511-521
- Broekaert A & Godfraind T (1973). The actions of ouabain on isolated arteries. *Arch Int pharmacodyn Ther* 203, 393-395
- Broekaert A & Godfraind T (1978). Comparison of the action of cinnarizine and papaverine. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 232, 333
- Casteels R, Kitamura K, Kuriyama H & Suzuki H (1977). Excitation-contraction coupling in the smooth muscle cells of the rabbit main pulmonary artery. *J Physiol* 271, 63-79
- Casteels R & Suzuki H (1980). The effect of histamine on the smooth muscle cells of the ear artery of the rabbit. *Pfluegers Arch* 387, 17-25
- Chung SS, Kim SH, Chang SJ, Park HK (1989). The effects of prostaglandin F<sub>2α</sub> on the contractility of vascular smooth muscle in the aortic smooth muscle of rabbits. *Korean J Physiol* 23, 99-108
- Dale HH & Laidlaw PP (1910). The physiological action of β-imidazolyethylamine. *J Physiol* 41, 318-344
- Deth R & van Breemen C (1974). Relative contributions of Ca influx and cellular Ca release during drug induced activation of the rabbit aorta. *Pfluegers Arch* 348, 13-22
- Droogmans G & Casteels R (1977). Membrane potential and contraction in the ear artery of the rabbit. In: Casteels R, Godfraind T & Ruegg JC (ed) *Excitation-contraction coupling in smooth muscle*. Elsevier, Amsterdam, 71-78
- Droogmans G, Raeymakers L & Casteels R (1977). Electro and pharmacomechanical coupling in the smooth muscle cells of the rabbit ear artery. *J Gen Physiol* 70, 129-148
- Ferrari M (1974). Effects of papaverine on smooth muscle and their mechanisms. *Pharmacol Res Commun* 6, 97-115
- Furchgott RF & Zawadzki JV (1980). The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 88, 375-376
- Harder DR (1980). Comparison of electrical properties of middle cerebral and mesenteric artery in cat. *Am J Physiol* 239, C23-C26
- Hendrickx H & Casteels R (1974). Electrogenic sodium pump in arterial smooth muscle cells. *Pfluegers Arch* 346, 299-306
- Karaki H, Ozaki H & Urakawa N (1978). Effects of ouabain and potassium-free solution on the contraction of isolated blood vessels. *Eur J Pharmacol* 48, 439-443

- Karashima T & Kuriyama H (1981). Electrical properties of smooth muscle cell membrane and neuromuscular transmission in the guinea-pig basilar artery. *Br J Pharmac* 74, 495-504
- Kuriyama H, Ito Y & Suzuki H (1977): Effects of membrane potential on activation in various smooth muscle. In: Casteels R et al (ed) *Excitation-Contraction coupling in smooth muscle*. Elsevier/North-Holland-Biochemical Press, 25-35
- McGrath MA & Shepherd JT (1976). Inhibition of adrenergic neurotransmission in canine vascular smooth muscle by histamine. *Circ Res* 39, 566-573
- Mekata F (1974). Current spread in the smooth muscle of the rabbit aorta. *J Physiol* 242, 143-155
- Mekata F & Niu H (1972). Biophysical effects of adrenaline on the smooth muscle of the rabbit common carotid artery. *J Gen Physiol* 59, 92-102
- Owen DAA & Parsons ME (1974). Histamine receptors in the cardiovascular system of the cat. *Br J Pharmac* 51, 123-124
- Prosser CL (1974). Smooth muscle. *Ann Rev Physiol* 36, 503-535
- Suzuki H & Casteels R (1979). The effects of histamine on the small arteries in the gracilis muscle of the rabbit. *J Pharmacol Exp Ther* 211, 430-435
- Webb RC & Bohr DF (1978). Potassium-induced relaxation as an indicator of  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  ATPase activity in vascular smooth muscle. *Blood Vessels* 15, 198-207
- Yamashita K, Takagi T & Hotta K (1977). Mobilization of cellular calcium and contraction-relaxation of vascular smooth muscle. *Jap J Physiol* 27, 551-564