

소(牛)의 제1위 평활근 운동성에 대한 histamine의 효과

윤병철 · 한호재 · 한방근
전남대학교 수의과대학 생리학교실
(1994년 7월 23일 접수)

Effects of histamine on the ruminal smooth muscle motility of cattle

Byeong-cheol Yoon, Ho-jae Han, Bang-keun Han

College of Veterinary Medicine, Chonnam National University

(Received July 23, 1994)

Abstract : Effects of histamine on the ruminal smooth muscle motility of cattle were investigated in the longitudinal and circular smooth muscle strips. In order to these experiments, specimens were obtained from 35 korean native cattles, 3-4 years old, in Kwang-ju area slaughterhouse. Smooth muscle strips of rumen were made from sample, and then measured the isometric contraction with physiograph in 37°C organ bath. The results were as follows :

1. Histamine caused two different types of response(a contraction or a relaxation) on the smooth muscle of cattle rumen. These responses increased in dose dependant manner.
2. Pyrilamine(H_1 -receptor antagonist) completely blocked contraction in all the preparation and converted the response into relaxation.
3. Cimetidine(H_2 -receptor antagonist) completely blocked relaxation in all the preparation and converted the response into contraction.
4. The contraction induced by histamine($10^{-3}M$) was not blocked by cholinergic, adrenergic blocker or hexamethonium.
5. The contraction induced by histamine($10^{-3}M$) was markedly inhibited in the Ca^{2+} free(or EDTA · 2Na) Kreb's solution and by verapamil.

Key words : rumen, smooth muscle, motility, histamine

서 론

소의 제1위는 배측복부 미주신경과 내장신경절 및 전장간막 신경절의 절후섬유인 교감신경이 분포하고 있으며, 미주신경 자극에 의해 제1위와 2위 운동이 촉진되나 제1위내의 이상상태는 제1위 운동을 억제하는 것으로 알려져 있다^{1,2}. Histamine은 반추류의 제1위 운동을 억제하여 위내의 pH 변화와 이로인한 제1위 무력증, 고창증 유발 및 위장관 장애를 일으키는 원인물질

중의 하나로 반추동물의 소화생리에 있어 중요하게 여겨지고 있다³⁻⁶. Histamine에 대한 반응은 동물종에 따라 차이가 있어, guinea-pig의 위장관에 작용하여 수축 반응을 일으키지만⁷⁻¹³, 양의 제1위와 4위 및 rat의 자궁 평활근에서는 이완반응을 일으킨다¹⁴⁻¹⁷. 이와같은 histamine에 대한 반응의 차이는 체내 각부위에 존재하는 histamine receptor의 분포 차이에 의한 것으로 알려져 있다¹⁸.

Histamine receptor에 대한 연구는 Ash와 Schild¹⁹가

처음으로 pyrilamine과 diphenhydramine에 의해 histamine 작용이 차단됨을 관찰하고 이를 H₁-receptor라고 명명하였다. 그후 rat의 자궁과 위에서 histamine 반응이 H₁-receptor 길항제에 의해서 억제되지 않는 것으로 보아 H₁-receptor와는 다른 수용체가 존재한다고 생각하여 Black et al²⁰이 H₂-receptor 길항제인 burimamide를 이용하여 histamine receptor를 H₁과 H₂로 분류하였다. Opossum의 식도 평활근²¹, 소의 반추위 평활근²²에서는 H₁-receptor를 통해 흥분성 효과인 수축반응이 나타나고, H₂-receptor를 통해 억제성 효과인 이완반응이 유발되는 것으로 보고되어져⁷, 같은 장기에서도 상반된 작용을 나타내는 histamine receptor가 동시에 존재하는 것으로 생각되어지고 있다. 그러나 guinea-pig 회장과 결장류에는 흥분성의 H₂-receptor가 존재하고 있음이 알려져^{8,23,24}, 위장관 운동성에 대한 histamine의 작용은 동물종류 및 위장관 부위에 따라 다르고, 이러한 반응에 관여하는 receptor에도 차이가 있음을 알 수 있다.

Histamine은 세포의 Ca²⁺의 세포막 투과성을 증가시키거나 세포내 Ca²⁺ 저장고로부터 Ca²⁺을 유리시켜 세포질내 Ca²⁺농도를 증가시킴으로서 위장관 평활근에 작용하는 것으로 생각되고 있다.^{7,25-27} 아울러 histamine은 세포내 cyclic AMP 수준을 상승시킴으로써 cyclic AMP가 secondary messenger로서 평활근 세포에 작용하여 다양한 형태의 반응에 영향을 미치는 것으로 보고 되었다²⁸.

국내에서는 개 신동맥과 회장 평활근, 고양이 회장 평활근에서 histamine의 작용에 대한 보고만 있을 뿐²⁹⁻³¹, 반추류의 소화에 있어 중요한 역할을 하는 제1위 평활근에 대한 histamine의 연구 보고는 없다. 따라서 본 실험은 *in vitro* 상태에서 소의 제1위 평활근 절편에 대한 histamine의 반응을 관찰하고 각각의 반응에 대한 histamine receptor의 차이와 그 작용기전을 알아보고자 실시하였다.

재료 및 방법

본 실험의 실험재료는 광주직할시 근교에 위치한 도축장에서 3-4세의 한우로부터 도축직후 제1위 배면팽대부를 8×8cm의 크기로 절단, 채취하여 냉장보관된 Krebs's 용액에 담가 즉시 실험실로 운반하여 절편제작에 사용하였다. 실험에는 총 35두를 사용하였다. 실험실로 운반된 제1위 배면팽대부를 95% O₂와 5% CO₂의 혼합가스가 계속 공급되는 Krebs's 영양액이 담긴 초사용기에 옮긴 다음, 주위 장막층과 점막층을 제거한후 이를 펼쳐

고정하였다. 펼쳐진 제1위 시료의 외면에서 육안으로 근방향을 확인하여 2mm×20mm 크기로 근방향과 평행하게 절제하여 중주근의 절편을 만들었으며, 흰으로 잘라 운상근 절편을 제작하였다.

중주근 및 운상근 절편을 37℃로 일정하게 온도가 유지되며 95% O₂와 5% CO₂의 혼합가스가 공급되는 영양액이 들어있는 20ml용 organ bath에 옮겨, 한쪽 끝은 고리끝에 고정하고, 다른 한쪽 끝은 manipulator에 달려 있는 근수축변환기 (Grass force-displacement transducer FT 03)에 연결하여 physiograph (Bioscience MD₄)로 등축성 수축(isometric contraction)을 기록하였다.

표본의 생존여부를 관찰하기 위해서 고농도의 potassium (100mM KCl)을 함유한 Krebs's 용액으로 표본의 수축력을 관찰한 후, 수축성이 인정되는 표본만을 사용하였다. 각각의 표본은 2.0g의 base line tension에서 45분-60분 동안 평형을 시킨후 tension이 일정하게 유지되었을 때 실험을 수행하였다.

본 실험에 사용한 영양액인 Krebs's 용액은 NaCl 120.0mM, KCl 5.9mM, CaCl₂ 2.5mM, NaHCO₃ 15.4mM, MgCl₂ 1.2mM, NaH₂PO₄ 1.2mM, Glucose 11.5mM으로 만들었으며, pH는 7.4로 적정하여 사용하였다. 고농도의 potassium을 함유한 Krebs's 용액으로는 KCl이 100mM되게하기 위해 정상 생리적 영양액 조성에서 NaCl은 25.9mM, KCl은 100.0mM로 바꾸어 만들었다. Ca²⁺ free 영양액으로는 정상 생리적 영양액 조성에서 Ca²⁺이 포함되지 않도록 하기 위해 CaCl₂를 첨가하지 않은 것과 정상 Krebs's 영양액에 1.0mM EDTA·2Na를 첨가하여 Ca²⁺을 제거한 영양액을 만들었다. 한편 실험에 사용된 각각의 약물은 Krebs's 용액으로 희석하였으며, 약물투여는 organ bath에 투입된 약물이 100배 이상 희석이 되지 않도록 하고, 비가역적인 약물의 처치후에는 새로운 평활근 절편을 제작하여 사용하였다. 또한 각각의 길항제는 agonist 투여 5분전에 사용하였다.

본 실험에 사용된 약물은 histamine hydrochloride (Sigma), pyrilamine maleate(Sigma), cimetidine maleate(Sigma), atropine sulfate(Sigma), phenoxybenzamine hydrochloride(Sigma), propranolol hydrochloride crystalline(Sigma), hexamethonium bromide (Sigma), EDTA·2Na(Showa chemicalsCo. Japan), verapamil hydrochloride(Sigma)이다.

본 실험에서 각 실험은 5회 이상 반복 실시 하였다. Histamine에 대한 수축효과는 10⁻³M의 수축력에 대해 각 농도의 수축폭을 백분율로 환산하여 나타냈으며, 이완효과는 10⁻⁴M의 이완크기에 대한 백분율로 환산하여

나타냈다. 모든 측정치는 평균±표준오차로 표시하였고, 실험결과는 ANOVA test(Duncan's Multiple Range Method)를 이용하여 분석하였다($P<0.05$).

결 과

Histamine의 작용 : 소의 제1위 종주근은 자동성이 있는 것과 없는 것이 모두 존재하여 그 비율이 3:7 정도로 자동성이 없는 것이 더 많았다. 종주근에 대한 근의 긴장성은 개체에 따라 다소 차이가 있었으며, 60분 이상 평형 시킨 tension 하에서는 자동성이 나타나지 않다가 histamine 첨가후 자동성이 나타나기도 하였다. 한편 윤상근에서는 대부분의 경우 자동성이 관찰되지 않았다. 소의 제1위 평활근에서 histamine에 대한 종주근의 반응은 수축과 이완의 두가지 형태로 나타났고, 수축반응이 이완반응보다 더 빈번히 관찰되었으며, 그 비율은 3:1 정도였다. Histamine에 대한 윤상근의 반응은 수축반응만이 나타났다.

종주근에서 수축반응은 histamine $5 \times 10^{-6}M$ 의 농도에서 나타나기 시작하여 $10^{-3}M$ 의 농도에서 최대수축을 나타내었으며, histamine 농도변화에 따른 수축정도는 농도증가에 비례하여 수축정도가 증가되었다(Fig 1). 또한 이완반응은 histamine $10^{-6}M$ 에서 나타났고, $10^{-4}M$ 에서 최대이완, histamine 농도증가에 비례하여 이완정도가 증가되다가 $10^{-3}M$ 이상의 농도에서는 이완반응이 최대이완보다 감소하였다(Fig 2). 윤상근에서 histamine에 의한 수축반응도 종주근에서와 마찬가지로 농도증가에 비례하여 수축정도가 증가하였다.

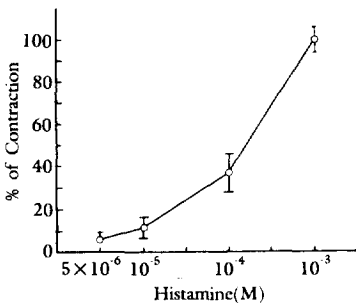


Fig 1. Dose-dependant effect of histamine on contraction in the longitudinal smooth muscle of rumen. The points are mean±SE(n=6, $P<0.05$). % of contraction = (the original / the response of $10^{-3}M$) × 100.

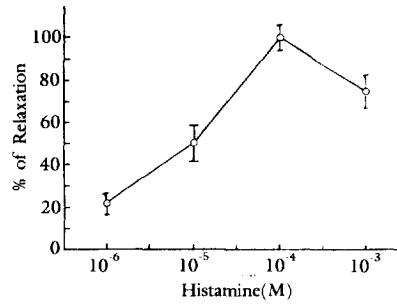


Fig 2. Dose-dependant effect of histamine on relaxation in the longitudinal smooth muscle of rumen. The points are mean±SE(n=7, $P<0.05$). % of relaxation = (the original / the response of $10^{-3}M$) × 100.

Histamine receptor 차단제 효과 : 제1위 평활근의 종주근에 대한 histamine의 수축, 이완작용과 윤상근에서의 수축작용이 histamine receptor와 어떻게 관련되는지를 알아보기 위해 H_1 , H_2 -receptor 차단제를 사용하여 실험하였다.

Histamine에 의해 유도된 종주근의 수축반응에서 H_1 -receptor 차단제인 pyrilamine을 전처치한 결과, histamine에 의한 수축반응이 완전히 차단되었을 뿐만 아니라 반응이 이완으로 전환되었으며, 전환된 반응은 pyrilamine으로 전처치한 농도가 증가될수록 그 전환반응도 증가하였다(Fig 3B). Histamine에 의해 유도된 종주근의 이완반응에서도 H_2 -receptor 차단제인 cimetidine을 전처치한 결과, histamine의 이완반응이 차단되고, 약간의 수축반응이 나타났다. 이러한 전환된 수축반응 역시 cimetidine의 농도 증가에 비례하여 증가하였다(Fig 4B).

이상의 결과를 볼 때 소의 제1위 평활근에는 H_1 과 H_2 -receptor가 동시에 존재하는 것으로 생각되어져 histamine에 의해 유도된 종주근의 수축 또는 이완반응에 각각 receptor의 분포가 어느정도인지 알아보기 위해 수축반응에서 H_2 -receptor 차단제인 cimetidine을 전처치 하고, 이완반응에서는 H_1 -receptor 차단제인 pyrilamine을 전처치 하였으나, 두 경우 모두 처음의 histamine에 의한 수축 및 이완반응에 크게 영향을 미치지 않았다(Fig 3C, Fig 4C).

윤상근에서도 pyrilamine을 전처치하고 동량의 histamine을 투여하면 histamine에 의한 수축반응이 차단되었으며 곧 이완반응으로 전환되었다(Fig 5B). 이러한 종주근과 윤상근에서의 histamine receptor 차단제에

의해 전환된 반응은 cimetidine과 pyrilamine을 함께 전 처치하면 모두 소실되었다(Fig 3D, Fig 4D, Fig 5C)

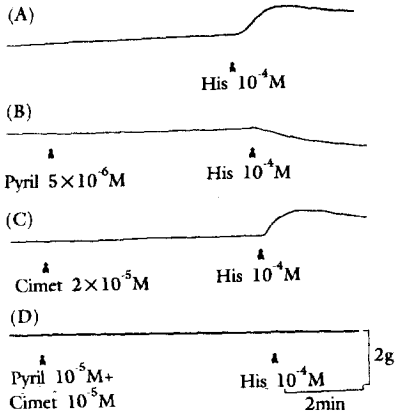


Fig 3. Effects of histamine antagonists on contraction to histamine in the longitudinal muscle of rumen.

(A) control (B) pyrilamine(Pyrl, H₁-antagonist) (C) cimetidine(Cimet, H₂-antagonist) (D) pyrilamine(Pyrl) + Cimetidine (Cimet)

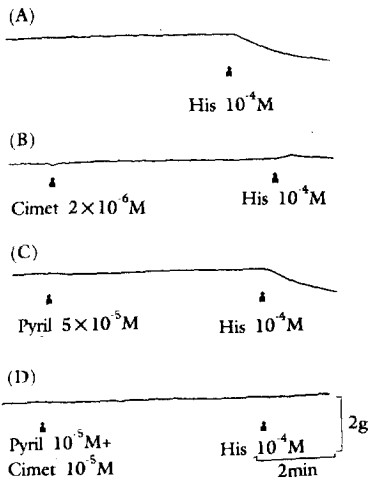


Fig 4. Effects of histamine antagonists on relaxation to histamine in the longitudinal muscle.

(A) control (B) cimetidine(Cimet, H₂-antagonist) (C) pyrilamine(Pyrl, H₁-antagonist) (D) pyrilamine(Pyrl) + Cimetidine (Cimet)

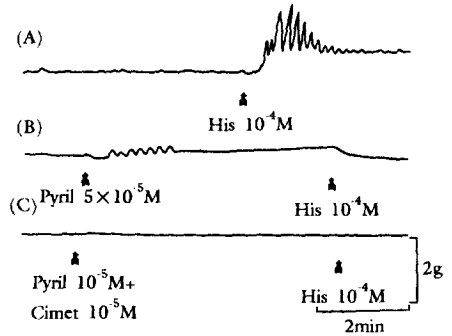


Fig 5. Effects of histamine antagonists on contraction to histamine in the circular muscle of rumen.

(A) control (B) pyrilamine(Pyrl, H₁-antagonist) (C) pyrilamine(Pyrl) + Cimetidine(Cimet)

Cholinergic, adrenergic 및 신경차단제의 효과 : 제 1위 평활근의 종주근에 대한 histamine의 수축반응이 cholinergic receptor, adrenergic receptor, 그리고 신경과 관련이 있는지를 알아보기 위해 각각의 차단제를 사용하여 실험하였다. Histamine에 의해 유도된 종주근의 수축반응은 cholinergic receptor 차단제인 atropine, adrenergic receptor 차단제인 phenoxybenzamine과 propranolol, 그리고 신경절 차단제인 hexamethonium을 전처리하고 동량의 histamine을 투여하면, 각각의 차단제는 histamine의 반응에 영향을 미치지 않았다(Fig 6).

Histamine 작용에 대한 Ca²⁺의 역할 : 제1위 평활근에 있어서 Ca²⁺이 histamine의 수축반응에 미치는 영향을 조사하기 위하여 Ca²⁺ free 영양액과 Ca²⁺ channel 차단제를 사용하였다. Ca²⁺ free 영양액을 organ bath에 채우고 10분후에 histamine(10⁻³M)을 투여하였던 바, histamine에 의한 수축반응이 Ca²⁺이 존재하는 정상 생리적 영양액에서 보인 histamine의 수축반응에 비하여 감소하였다(Fig 7B). 또한 정상 Krebs' 영양액에서 Ca²⁺을 제거하기 위해 1.0mM EDTA · 2Na가 첨가된 영양액을 organ bath에 채우고 역시 10분후에 동량의 histamine을 투여하였던 바, histamine에 의한 수축반응은 감소하였다(Fig 7C). 그리고 평활근 세포막에서 외부 Ca²⁺ channel 차단제인 verapamil을 전처리하고 histamine(10⁻³M)을 투여한 결과, Ca²⁺ free 영양액에서 나타난 반응과 마

찬가지로 histamine에 의한 수축반응이 약간 억제되었다 (Fig 7D).

고 찰

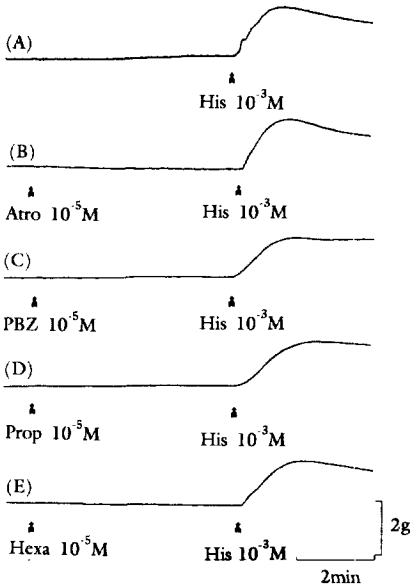


Fig 6. Effects of neurotransmitters and neuron antagonists on contraction to histamine in the longitudinal muscle of rumen.

(A) control (B) atropine (Atro, cholinergic antagonist) (C) phenoxybenzamine (PBZ, α -adrenergic antagonist) (D) propranolol (Prop, β -adrenergic antagonist) (E) hexamethonium (Hexa, neuron antagonist)

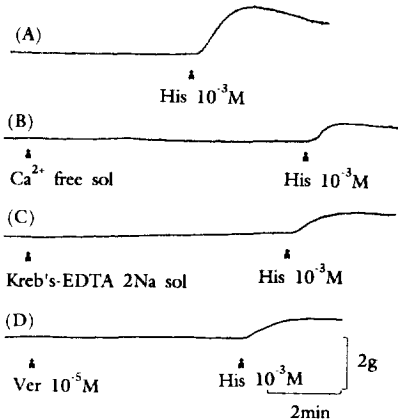


Fig 7. Effects of Ca^{2+} free Krebs's solution and Ca^{2+} channel blocker on contraction to histamine in the longitudinal muscle of rumen.

(A) control (B) Ca^{2+} free Krebs's solution (C) Krebs's solution containing EDTA · 2Na (D) verapamil (Ver, Ca^{2+} channel blocker)

소의 제1위 평활근은 개체에 따라 다소 차이는 있지만 두터운 윤상근과 얇은 종주근으로 구성되어 있었는데, 이는 조와 양²²의 보고와 일치하였다. 따라서 본 실험은 외면에서 육안으로 근방향을 확인하여 종주근을, 내면의 점막을 제거한 윤상근을 사용하여 실험하였다. 본 실험에서 제1위 종주근은 자동성이 있는 것과 없는 것이 존재하였는데, 윤상근에서는 대부분의 경우 자동성이 관찰되지 않았다. 이러한 결과는 소의 제1위와 2위 평활근이 모두 자동성을 나타낸 것은 아니었다고 한 Ohga와 Taneike²²보고와 유사하였다.

Histamine의 반추동물 위평활근에 대한 효과는 Duncan¹⁶이 양의 제1위와 4위에서 histamine은 이완효과를 나타내나 인정할만한 수축은 나타내지 않았다고 보고하였으며, Ohga와 Taneike²²가 소의 반추위에서 수축, 이완후 수축 및 확장의 세가지 다른 형태의 반응을 나타냈다고 보고하였다. 본 실험에서 제1위 평활근에 histamine을 사용하였던 바, 종주근에서는 개체에 따라 수축 또는 이완반응이, 윤상근에서는 단지 수축반응만이 농도증가에 비례하여 나타났다. 그리고 histamine에 의한 수축반응은 H_1 -receptor 차단제인 pyrilamine에 의해 차단되었고 이완반응은 H_2 -receptor 차단제인 cimetidine에 의해 차단되었다. 이러한 결과는 Ohga와 Taneike²²의 보고와 비교할 때 수축 또는 이완반응은 일치하나 이완후 바로 수축효과를 나타낸 반응이 있었다는 것과는 다소 차이가 있다. 같은 축종은 아니지만 guinea-pig 회장 종주근에서는 수축반응을 나타냈으나 윤상근은 수축반응이 나타나지 않았고, tupaia 회장 종주근에서 수축효과를 나타내나, rat 회장에서는 거의 효과가 없었다는 보고가 있다. 그리고 guinea-pig myenteric-plexus 회장 종주근에서 H_1 과 H_2 -receptor를 통한 수축반응이 나타난다는 보고가 있다. 이들 보고들로 미루어 볼 때 histamine은 동물종 및 부위에 따라 다양한 반응을 나타냄을 알 수 있다. 이러한 동물종류와 부위에 따른 histamine 반응의 차이는 사용된 시료(종주근, 윤상근) 또는 histamine receptor의 분포차이와 관련이 있는 것으로 생각된다.

이상의 결과에서 특히, histamine이 종주근에서 H_2 -receptor를 통하여 이완반응을 나타내는 것은 histamine이 소의 고창증을 유발하는 원인물질중의 하나라는 것을 간접적으로 암시해 준다. 이렇게 histamine에 의해 유도된 이완반응이 소의 제1위 무력증과 고창증을 일으킨다면 H_2 -receptor 차단제도 제1위 운동성과 관련된 질병의 치료제로 유용하리라 생각된다. 한편 임상적

으로 xylazine에 의해 유도된 소의 제1~2위 운동저하와 제1위 무력증이 α -adrenoceptor 차단제인 atipamezole에 의해 길항되어져 이를 소의 제1위 운동성저하와 고창증치료에 사용할 수 있음을 제안하였다⁶.

또한 본 실험에서 H_1 -receptor 차단제인 pyrilamine은 histamine에 의한 수축반응을 완전히 차단했을 뿐만 아니라 반응이 이완으로 전환되었고, histamine에 의한 이완반응에서도 H_2 -receptor 차단제인 cimetidine에 의해 이완반응이 차단되고 약간의 수축반응이 나타났다. 이는 소의 제1위 평활근에서 수축성의 H_1 -receptor와 이완성의 H_2 -receptor가 함께 존재하며, 이는 histamine의 특이적인 반응으로 동물종류 및 부위에 따른 histamine receptor의 분포차이에 의해 다양한 반응을 나타낸다고 생각된다^{21,24}. 그래서 본 실험에서 histamine에 의해 유도된 종주근의 수축반응에는 H_2 -receptor 차단제인 cimetidine을, 이완반응에서는 H_1 -receptor 차단제인 pyrilamine을 전처리 하였으나 유의한 차이는 인정되지 않았다. 이는 H_1 과 H_2 -receptor가 함께 존재한다 하더라도 histamine은 어느 한 receptor에 우세하게 작용하여 반응을 유발하는 것으로 생각된다.

한편 histamine은 평활근에서 Ach와 유사한 기전으로 cholinergic interneuron을 통해 수축반응을 나타낼 것이라는 보고와^{7,12}, histamine이 교감신경계 약물과 밀접한 관련이 있다는 보고도 있다^{35,36}. 그러나 본 실험에서 histamine의 수축효과가 cholinergic receptor 차단제, α 및 β -adrenergic receptor 차단제 그리고 신경절 차단제인 hexamethonium에 의해 아무런 영향을 받지 않았다. 이러한 사실로 미루어 볼 때 소의 제1위 평활근에 대한 histamine의 반응은 교감 및 부교감신경계 receptor와 서로 직접적인 연관이 없으며 신경성 작용과도 무관한 것으로 생각된다.

Histamine은 토끼의 결장류에서 세포로 들어가는 세포의 Ca^{2+} 에 대한 세포막의 투과성의 증가, Ca^{2+} 유출을 조절하는 활성기전의 감소, 세포내 저장부위로 부터의 Ca^{2+} 유리의 증가등의 기전으로 수축반응을 활성화 시킬 것이라고 보고되고 있다^{27,38}. 또한 guinea-pig 회장에서 Ca^{2+} channel 차단제인 nifedine 처리에 의해서 histamine 반응이 억제되기는 하나 수축은 발생한다 하였다³⁷. 본 실험에서 histamine은 Ca^{2+} free 영양액에서 대조군에 비해 반응이 억제되기는 하나 수축반응을 나타냈으며, Ca^{2+} channel 차단제인 verapamil을 전처리 하여도 약간의 histamine 수축반응이 유발되었다. 이러한 결과로 볼 때 histamine에 의한 수축반응은 내부의 Ca^{2+} 의 동원에 의해 반응을 시작하여 Ca^{2+} channel을 통한 외부 Ca^{2+} 의 동원으로 활성화되고 외부 Ca^{2+} 의 유입이

생기지 않더라도 내부 Ca^{2+} 만을 이용하여 histamine receptor를 통한 반응을 나타내는 것으로 생각된다. 한편 histamine의 receptor를 통한 반응은 secondary messenger로서 cyclic AMP를 이용하며 histamine이 receptor에 결합하면 평활근 세포내에서 일련의 화학적 변화가 일어나 반응에 관여한다는 보고도 있다²⁸.

이상의 결과들을 종합하여 볼 때 소(牛) 제1위 평활근에서 histamine은 고유의 receptor를 통하여 수축(H_1 -receptor) 및 이완(H_2 -receptor) 반응을 일으키며 그 작용기전은 세포내 Ca^{2+} 동원과 관련되는 것으로 생각된다.

결 론

소의 제1위 평활근의 운동성에 대한 histamine의 효과를 알아보고, 이러한 반응이 어떠한 경로를 통하여 작용하는지를 조사하기 위해 본 실험을 실시하였다. 이를 위해서 성숙 한우의 제1위 배면팽대부에서 종주근과 윤상근을 분리하여 근절편을 제작한 다음, organ bath에서 physiological recording system으로 histamine의 평활근에 대한 등척성 수축력을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 소의 제1위 종주근은 histamine에 대해 수축 또는 이완의 두가지 형태의 반응이 농도 의존적으로 나타났다. 윤상근에서는 수축반응만이 나타났다.
2. Histamine에 의한 수축반응은 H_1 -receptor 차단제인 pyrilamine에 의해 차단되어 이완반응으로 전환되었으며, pyrilamine과 cimetidine을 함께 전처리 하면 전환된 이완반응도 차단되었다.
3. Histamine에 의한 이완반응은 H_2 -receptor 차단제인 cimetidine에 의해 차단되어 수축반응으로 전환되었으며, cimetidine과 pyrilamine을 함께 전처리 하면 전환된 수축반응도 차단되었다.
4. 외부 Ca^{2+} 이 전혀없는 영양액에서 histamine의 반응은 외부 Ca^{2+} 이 존재하는 정상 생리적 영양액에서의 수축반응에 비해 감소되었고, Ca^{2+} channel 차단제인 verapamil에 의해서도 감소된 반응을 나타내었다.

참 고 문 헌

1. Church DC. The ruminant animal : Digestive Physiology and Nutrition. 2nd ed. N J : Prentice-hall

- Englewood Cliffs 1988; 64-107.
2. Swenson MJ, Reece WO. Dukes' physiology of domestic animals. 11th ed USA : Comstock Cornell University Press 1993; 387-416.
 3. Leek BF. Clinical diseases of the rumen : A physiologist's view. *The Vet Record* 1983;113:10-14.
 4. Booth NH, McDonald LE. Veterinary pharmacology and therapeutics. 6th ed. Iowa : Iowa State Univ Press 1988; 441-451.
 5. Hikasa Y, Takase K, Emi S, et al. Antagonistic effects of alpha-adrenoceptor blocking agents on reticuloruminal hypomotility induced by xylazine in cattle. *Can J Vet Res* 1988; 52: 411-415.
 6. Thompson JR, Kersting KW, Hsu WH. Antagonistic effect of *atipamezole* on xylazine-induced sedation, bradycardia, and ruminal atony in calves. *Am J Vet Res* 1991; 52(8): 1265-1268.
 7. Bolton TB. Mechanism of action of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiol Rev* 1979; 59: 606-718.
 8. Bartlet AL, Hassan T. Some actions of histamine and 5-hydroxytryptamine on isolated chicken oesophagus. *Br J Pharmac Chemother* 1968; 32: 156-163.
 9. Brownlee G, Harry J. Some pharmacological properties of the circular and longitudinal muscle strips from the guinea-pig isolated ileum. *Br J Pharmacol* 1963; 21: 544-554
 10. Brownlee G, Johnson ES. The site of the 5-hydroxytryptamine receptor on the intramural nervous plexus of the guinea-pig isolated ileum. *Br J Pharmacol* 1963; 21: 306-322.
 11. Day M, Vane JR. An analysis of the direct and indirect actions of drugs on the isolated guinea-pig ileum. *Br J Pharmacol* 1963; 20: 150-170.
 12. Sakai K. A pharmacological 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: 587-590.
 13. Sakai K, Shiraki Y, Tatsumi T, et al. The actions of 5-hydroxytryptamine and histamine on the isolated ileum of the tree shrew (*Tupaia glis*). *Br J Pharmacol* 1979; 66: 405-408.
 14. Blyth DI. The effect of histamine on the electrical activity of rat uterus. *Br J Pharmacol* 1971; 45: 126-128.
 15. Blyth DI. Some effects of histamine in the depolarized rat uterus. *Br J Pharmacol* 1973; 49: 445-456.
 16. Doncan DL. Responses of the gastric musculature of the sheep to some humoral agents and related substances. *J Physiol* 1954; 125: 475-487.
 17. Tozzi S. The mechanism of action of histamine on the isolated rat uterus. *J Pharmacol Exp Ther* 1973; 187(3): 511-517.
 18. Burnstock G. Co-transmission. *Arch int Pharmacodyn* 1990; 304: 7-33
 19. Ash ASF, Schild HO. Receptors mediating some actions of histamine. *Br J Pharmac Chemother* 1966; 27: 427-439.
 20. Black JW, Duncan WAM, Durant CJ, et al. Definition and antagonism of histamine H₂-receptors. *Nature* 1972; 236: 385-390.
 21. Carle DJ, Brody MJ, Christensen J. Histamine receptors in esophageal smooth muscle of the opossum. *Gastroenterol* 1976; 70: 1071-1075.
 22. Ohga A, Tancike T. H₁- and H₂-receptors in the smooth muscle of the ruminant stomach. *Br J Pharmacol* 1978; 62: 333-337.
 23. 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: 1500-1503.
 24. Zavec JH, Yellin TO. 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(1): 177-182.
 25. Bolton TB, Clark JP. Effects of histamine, high potassium and carbachol on ⁴²K efflux from longitudinal muscle of guinea-pig intestine. *J Physiol* 1981; 320: 347-361.
 26. Bolton TB, Clark JP, Kitamura K, et al. Evidence that histamine and carbachol may open the same ion channels in longitudinal smooth muscle of guinea-pig ileum. *J Physiol* 1981; 320: 363-379.
 27. Takayanagi I, Hongo T, Kasuya Y. Difference in

- the mechanisms by which acetylcholine and histamine interact with Ca^{2+} to contract the rabbit taenia coli. *J Pharm Pharmacol* 1977; 29: 775-776.
28. Mitznegg P, Schubert E, Fuchs W. Relations between the effects of histamine, pheniramin and metiamide on spontaneous motility and the formation of cyclic AMP in the isolated rat uterus. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1975; 287: 321-327.
 29. 김주헌, 남운정. 개 적출 신동맥에 있어서 histamine receptor의 생리적 특성. *대한수의학회지* 1989; 29(2): 19-24.
 30. 김주헌, 박영배, 권종국. 개 회장 평활근에 있어서 histamine receptor의 생리적 특성에 관한 연구. *대한수의학회지* 1984; 24: 17-23.
 31. 한방근, 김우권, 김주헌. 고양이 적출 회장 평활근의 운동성에 대한 histamine의 영향과 외부 Ca^{2+} 과의 관계. *농어촌개발연구* 1987; 22: 별책.
 32. 조제열, 양일석. 소(牛)의 식도구 평활근 절편에 대한 catecholamine의 작용. *대한수의학회지* 1991; 31(2): 171-178.
 33. Barker LA, Ebersole BJ. Histamine H_2 -receptors on guinea-pig ileum myenteric plexus neurons mediate the release of contractile agents. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 221(1): 69-75.
 34. Nakazawa S, Ichikawa T, Naito Y, et al. Effect of histamine on the gastric smooth muscles of guinea pig. *Digestion* 1981; 22: 203-209.
 35. Everett SD, Mann SP. Catecholamine release by histamine from the isolated intestine of the chick. *Eur J Pharmacol* 1967; 1: 310-320.
 36. McGrath MA, Shepherd J. Inhibition of adrenergic neurotransmission in canine vascular smooth muscle by histamine. *Circ Res* 1976; 39(4): 566-573.
 37. Morel N, Hardy JP, Godfraind T. Histamine operated calcium channels in intestinal smooth muscle of the guinea-pig. *Eur J Pharmacol* 1987; 135: 69-75.
 38. 이상호. Histamine이 토끼의 결장근 수축에 미치는 영향. *대한생리학회지* 1983; 17: 109-117.