

비소 스트레스에 의한 흰쥐 대동맥의 수축과 이완반응의 변화양상

권윤정 · 박태규 · 성유진 · 김인겸 · 김중영*

경북대학교 의과대학 약리학교실

Changes of Vascular Contraction and Relaxation of Rat aorta under Arsenic Stress

Yun-Jung Kwon, Tae-Gyu Park, Yu-Jin Seung, In-Kyeom Kim and Choong-Young Kim*

Department of Pharmacology, College of Medicine, Kyungpook National University,
Daegu 700-422, Korea

Abstract

In order to examine whether arsenic, one of environmental stress, contribute to augmentation and relaxation of rat aorta, this study was performed in vivo and in vitro, using intacted or denuded rats aorta ring preparation, respectively. The carotid arterial pressure was recorded on an ink-writing physiograph (Grass Co. 79E) connected to strain gauge. The contractile response of vascular ring with or without endothelium preparation isolated from rat were determined in organ bath and was recorded on physiograph connected to isometric transducer. Vasopressin-, and phenylephrine- induced increase in arterial pressure significantly enhanced in arsenic-treated rats; increase of 19.1%, and 46.6%, respectively. Vascular contractile response was measured in vitro preparations exposed to 0, 0.5, 1, 2 and 4 mM of arsenic for 1, 3, 5 and 8 hours. The dose-vascular responses of phenylephrine augmented by increasing dose of arsenic in the strips exposed to arsenic for 8 hours, and did not augmented for 1, 3, 5 hours. The phenomenon was not affected by strips denuded endothelium. And the response of relaxation of rat aorta induced by nitroprusside was not influenced by arsenic stress, but acetylcholine was a little increased compared to that of control. There were no significant difference in relaxation between control and arsenic treated rings with endothelium or denuded. All of the results, phenylephrine-induced vascular contraction was significantly enhanced in 4 mM arsenic-treated rat aortic rings compared with control, whether endothelium was present or denuded at 8 hours after arsenic treatment. It may be a mechanism by which long-term arsenic stresses play a role in development of hypertension.

Key words – Vascular Contraction, Relaxation, Rat aorta, Arsenic Stress

서 론

최근 환경오염과 식생활환경의 급변화로 인해 심혈관계

질환을 비롯한 각종 성인병들이 증가되었는데, 특히 고혈압은 아직 선천성 고혈압에 대해서는 알려진 바가 거의 없고 후천성 고혈압의 발병요인에 대해 일부 연구가 진행되고 있다. 즉 고혈압이 될 유전적 소인을 가진 사람들이 청소년기를 지나 나이가 들면서 발병이 증가되는 요인중의 하나로 알코올, 당뇨, 고염, 중금속 노출 등과 같은 여러 가

*To whom all correspondence should be addressed
Tel : 053-420-6936, Fax : 053-426-7345
E-mail : cykim1@knu.ac.kr

지 외부 스트레스를 들 수 있다[7,17].

고혈압의 발병원인을 밝히기 위해 혈관 평활근의 수축 능력을 평가하게 되는데, 혈관은 수축제나 물리적인 환경 자극에 대해 수축반응을 나타내므로, 평활근을 수축시키기 위해 potassium chloride와 phenylephrine을 많이 이용하고 있다. 대개 potassium chloride는 혈관 평활근에 potential operated calcium channel을 통한 calcium을 이용하여 수축반응을 나타내게 된다[6]. 적출 대동맥에 약물을 투여했을 때 potassium chloride에 의한 혈관의 수축은 세포내 저장된 calcium이나 세포 외부로부터 유입된 calcium에 의해 야기되게 된다[16].

한편, 혈관의 이완반응은 강한 내피의존적인 이완력을 나타내는 acetylcholine, histamine 및 내피비의존적인 nitroprusside 등이 많이 이용되고 있다[11]. 환경스트레스가 심혈관계에 미치는 선행연구에서 생리적 스트레스가 혈관 이완력에 영향을 주고[9], 흰쥐 혈관에 42°C로 열자극을 주었을 때나[8] 알코올을 처리한 흰쥐에서 처리 8시간째 혈관의 수축력이 증가되었다[19]. 한편 고염식에 의한 혈관의 수축력은 다소 증가되었으나 유의적인 차이는 보이지 않았고[13], 중금속 노출에 의한 식물체의 성장저해나 식물체 축적에 대한 연구와 신체 축적이나 질환유발에 대한 연구들이 있어 왔다[2,12].

산업의 발달과 환경공해로 인해 발생된 중금속은 먹이 연쇄를 따라 식물체와 동물 및 인체에 축적되어 신체 이상 증상이 나타날 수 있다. 이 중 비소는 자연계에 널리 존재하고 있고 우리가 인식하지 못하는 사이에 체내에 축적되어 심혈관계 질환을 유발할 수 있다고 보고되고 있다[2]. 한편 비소가 고혈압을 유발한다는 보고와[14] 그렇지 않다는 보고가 상반되게 나와[5] 비소가 고혈압유발요인으로 작용하는지에 대한 검증이 필요한 실정이다. 또 동물실험에서 비소 처리로 스트레스 단백질 발현의 증가에 대한 연구가 일부 진행되었으나[3,10], 혈관조직에 따라 수축력에 변화를 초래하는지에 대한 연구는 부족한 실정이다.

따라서 본 연구는 외부 스트레스요인으로 농도별 비소를 처리하였을 때 혈압의 변화를 초래하는지와 대동맥에서 내피유무에 따른 phenylephrine에 대한 혈관 수축력과 내피의존적인 acetylcholine과 내피 비의존적인 sodium nitroprusside에 의한 혈관 이완력의 변화양상을 관찰하여

비소 스트레스가 흰쥐의 혈관수축력을 증가시켜 고혈압 유발과정에 관여하는지를 검토하고자 하였다.

재료 및 방법

비소 스트레스 실험

혈압실험에 사용한 흰쥐는 300-330 g 수컷(Sprague Dawley Rat, 효창사이언스, 한국)을 사용하였고, 실험 하루 전에 15 μ g/Kg Na₂HAsO₄ · 7H₂O (Sigma, USA)를 복강 주사하여 생장실에서 12시간동안 유지시켰다. 대조군은 생리식염수를 처리하여 혈압측정에 비교분석하였다.

혈관수축제에 의한 대동맥의 수축력 변화

실험에 사용한 흰쥐를 pentobarbital sodium (35 mg/kg, 복막강내 투여)으로 마취시킨 후 약물주입과 혈압측정을 위해 각각 경정맥과 총경동맥에 polyethylene tube를 삽입하였다. 기관삽관 후 인공호흡기(Narco Biosystems, V5 Kg)를 사용하여 12-13 cm H₂O의 흡기시 양압을 가하면서 분당 50회로 인공호흡을 실시하였고, Gillespie 등[4]의 방법에 따라 구리막대를 이용하여 뇌척수를 파괴시켰다. 흰쥐의 경련을 막기 위해 d-tubocurarine (1 mg/Kg, Sigma)을 복강주사 하였다. 혈압이 안정되기를 기다렸다가 혈관수축제로 vasopressin (2 μ g/Kg, Sigma)과 phenylephrine (150 μ g/Kg, Sigma)을 각각 투여하여 혈압의 변화를 비교하였다.

Organ bath에 혈관걸기

마취시킨 흰쥐의 복부대동맥을 절단하여 사혈시키고 하행성 흉부대동맥을 적출하였다. 동맥 혈관은 Kreb's solution 속에서 4 mm 길이로 steel triangle에 걸어 Magnus 관에 매단 후 혼합가스(95% O₂, 5% CO₂)를 공급하면서 pH와 온도는 각각 7.4와 37 °C로 유지시켰다. 실험에 사용한 수정한 Kreb's solution의 조성(mM)은 NaCl 115.0, KCl 4.7, CaCl₂ 2.5, MgCl₂ 1.2, NaHCO₃ 25.0, KH₂PO₄ 1.2, Dextrose 10.0. 였으며, 혈관고리절편은 2.0 g의 기저장력하에서 60분간 안정화시킨 후 혈관의 수축과 이완 반응은 force displacement transducer (Narco Biosystems, Myograph F-60)을 사용하여 computerized Chart4 (PowerLab 8SP)를 이용하여 수축력을 측정하였다[8].

대동맥의 수축과 이완반응

실험에 사용한 흉부 대동맥은 Magnus 관에 넣은 후 arsenic acetate를 각각 0, 0.5, 1, 2 및 4 mM로 1시간동안 처리하였다. Kreb's solution으로 3회 세척 후 1, 3, 5 및 8 시간 뒤에 각각 혈관의 수축과 이완반응을 관찰하였다.

비소처리에 따른 혈관의 수축반응은 혈관의 내피유무에 따라 phenylephrine을 10^{-9} ~ $10^{-5.5}$ M의 처리로 나타나는 혈관의 수축력을 측정하였다. 대동맥의 이완실험은 최대 수축반응의 85%를 보이는 phenylephrine (10^{-6} M)을 처리하고 이어 내피를 제거한 후 내피 비의존성 sodium nitroprusside (10^{-9} ~ 10^{-5} M) 반응을 조사하였고, 내피를 제거하지 않은 혈관은 내피의존성 acetylcholine (10^{-9} ~ 10^{-5} M)을 처리하여 이완반응의 변화를 조사하였다.

실험약물 및 데이터 분석

Vasopressin, phenylephrine, sodium nitroprusside, vasopressin, acetylcholine 등은 Sigma 사의 시약을 사용하였고, 나머지 시약들은 실험용 일급시약을 사용하였다. 각 측정치는 평균치±표준오차로 나타내었고, 대조군과 처리군의 차이는 t-test를 이용하여 $p<0.05$ 미만일 때 유의성이 있다고 처리하였다.

결 과

생체 내 혈관수축제에 의한 혈압반응

살아 있는 쥐에서 혈압 조절에 직접 관련된 저항혈관의

수축반응을 측정하기 위해 뇌척수를 파괴시킨 뒤 수축제를 주입하여 혈압의 변화를 측정한 결과는 Fig. 1과 같다. 0.7과 2 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ vasopressin을 투여했을 때 대조군의 혈압은 각각 41.6 ± 6.0 과 117.0 ± 1.5 mmHg였고, 비소 처리 시에는 각각 54.4 ± 1.2 와 125.7 ± 1.3 mmHg로 나타나 대조군에 비해 비소 처리군에서 7.4-30.7% 증가된 수축력을 보여 주었다(Fig. 1-A). 한편 50과 150 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ phenylephrine을 투여했을 때 대조군의 평균혈압은 각각 25.3 ± 0.3 과 73.6 ± 1.9 mmHg였고, 비소 처리 시에는 각각 42.3 ± 5.1 과 92.8 ± 4.8 mmHg로 비소처리군은 대조군에 비해 26.1-67.1% 증가된 값을 나타내었다(Fig. 1-B).

대조군에 비해 비소를 처리한 혈관에서 혈압이 증가되었는데, vasopressin 처리시 보다 phenylephrine을 처리했을 때 혈압은 낮았지만 대조군에 비해 보다 높은 혈관 수축반응을 나타내었다.

Organ bath에서 혈관의 수축반응

비소를 처리한 뒤 혈관 수축력에 대한 내피세포의 반응을 보기 위해 organ bath에 건 혈관은 0, 0.5, 1, 2 및 4 mM 비소를 처리한 후 1, 3, 5 및 8시간이 경과한 후 혈관수축제 phenylephrine (10^{-9} ~ $10^{-5.5}$ M)을 누적 처리했을 때 혈관 수축력의 변화는 Fig. 2 및 3과 같다. 혈관 내피세포가 존재하는 경우 phenylephrine 10^{-8} M부터 수축력이 증가되기 시작하여 $10^{-5.5}$ M에서 최대치를 나타내었다(Fig. 2). 처리 5간까지는 비소처리 농도에 따라 수축력의 차이를 보이지 않았고, 비소 처리 후 8시간째 phenylephrine $10^{-5.5}$ M 처리시

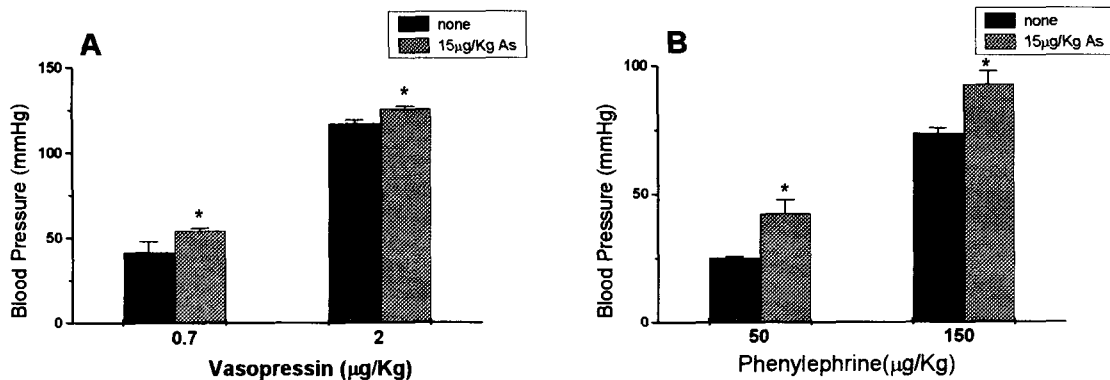


Fig 1. Changes of mean arterial blood pressure in control and 2 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ vasopressin treated rat [A], or 150 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ phenylephrine treated rat [B] after pithing. The rat was pretreated with 15 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ arsenic for 12 hours. Each column represent mean of 5 experiments with vertical bars showing S.E.M. * $p<0.05$, ** $p<0.01$ vs. control.

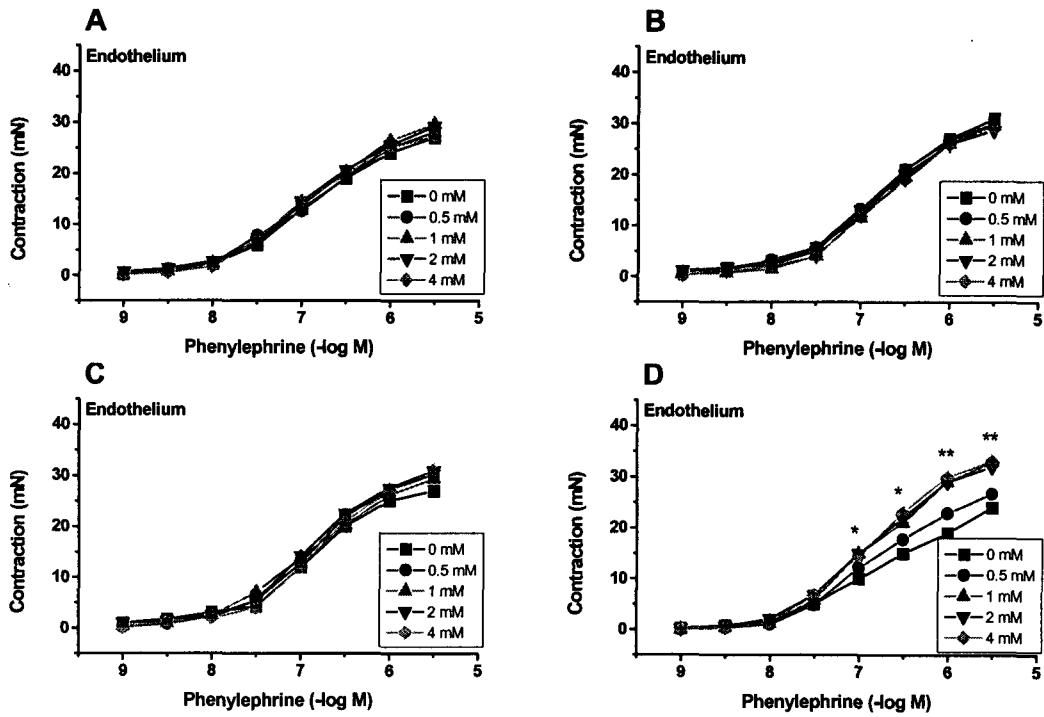


Fig. 2. Cumulative log concentration-contractile response for phenylephrine in arsenic-treated rat aortic rings with endothelium for 1 hour [A], 3 hours [B], 5 hours [C] and 8 hours [D] after arsenic treated. The tension expressed as mN. The data were expressed as means of 33 experiments with vertical bars showing S.E.M. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. control.

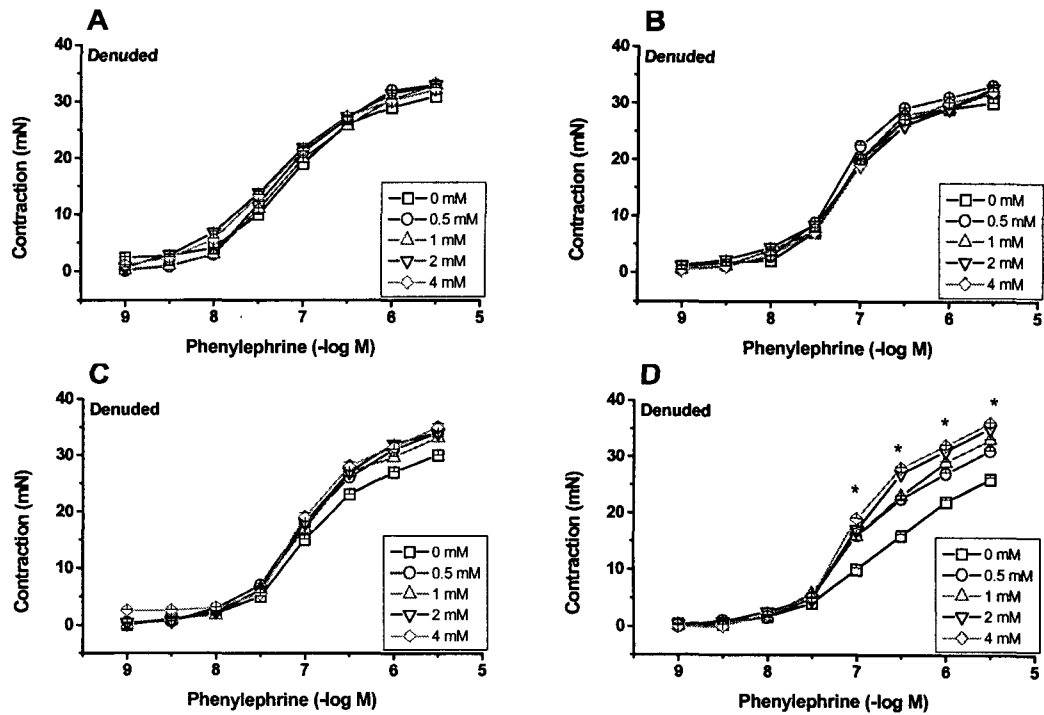


Fig. 3. Cumulative log concentration-contractile response for phenylephrine in arsenic-treated rat aortic rings without endothelium for 1 hour [A], 3 hours [B], 5 hours [C] and 8 hours [D], after arsenic treated. The tension expressed as mN. The data were expressed as means of 33 experiments with vertical bars showing S.E.M. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. control.

0, 0.5, 1, 2 및 4 mM 비소 처리군에서 각각 24, 27, 30, 32 및 33 mN을 보여 대조군에 비해 비소 처리군은 각각 13, 25, 33 및 39% 증가된 값을 나타내었다.

내피를 제거한 후 phenylephrine 처리시 $10^{-8.5}$ M부터 수축력이 증가되었고, 5시간째부터 처리군간에 차이를 보였으며, 비소처리 8시간째 phenylephrine $10^{-5.5}$ M 처리시 0.5, 1, 2 및 4 mM 비소 처리군은 대조군에 비해 각각 19, 27, 35 및 39% 증가된 수축력을 보였다(Fig. 3).

Phenylephrine에 대한 반응에서 내피가 제거된 혈관은 내피가 존재하는 혈관의 수축력에 비해 저농도의 phenylephrine에서 그리고 다소 빠른 시간에 혈관 수축반응의 변

화를 보였으나, 4 mM As 처리군에서는 내피유무와 상관 없이 동일한 수축력을 나타내었다.

혈관의 이완실험

Organ bath에서 비소를 처리한 대동맥에 내피유무에 따라 이완제를 처리했을 때 혈관의 이완반응의 변화를 조사하였다. 내피 비의존성 sodium nitroprusside (SNP) 10^{-9} ~ 10^{-5} M를 처리했을 때 혈관의 이완반응은 Fig. 4에 나타난 바와 같다. 비소처리 후 3시간째 혈관의 이완반응은 SNP 10^{-9} M에서부터 급격한 이완력을 보여 SNP 10^{-6} M 처리시 90%이상의 이완력을 나타내었다. 비소처리 농도가 증가될

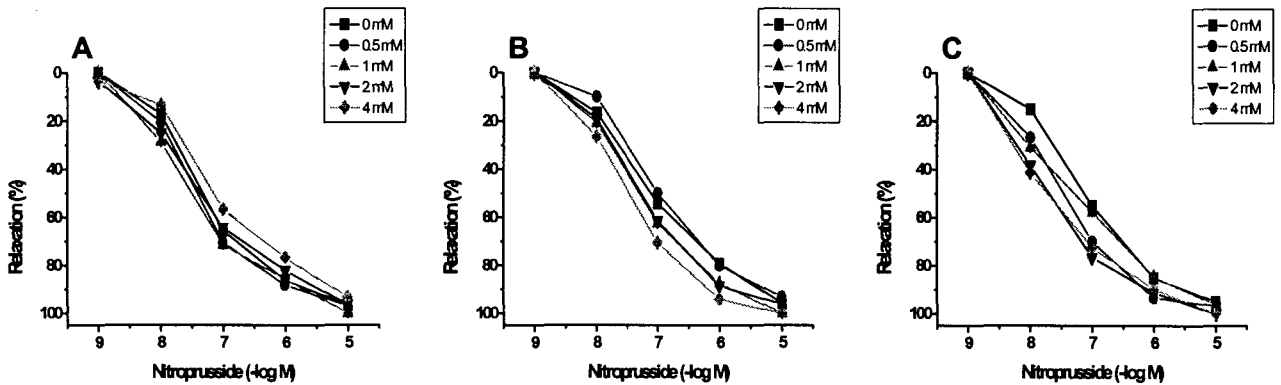


Fig. 4 Cumulative log concentration-response curves for sodium nitroprusside in arsenic-treated rat aortic rings at 3 hours [A], 5 hours [B] and 8 hours [C]. Aortic rings were pre-contracted with phenylephrine to submaximal levels(85%), from which relaxation was induced by sodium nitroprusside. The data were expressed as means of 18 experiments with vertical bars showing S.E.M. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. control.

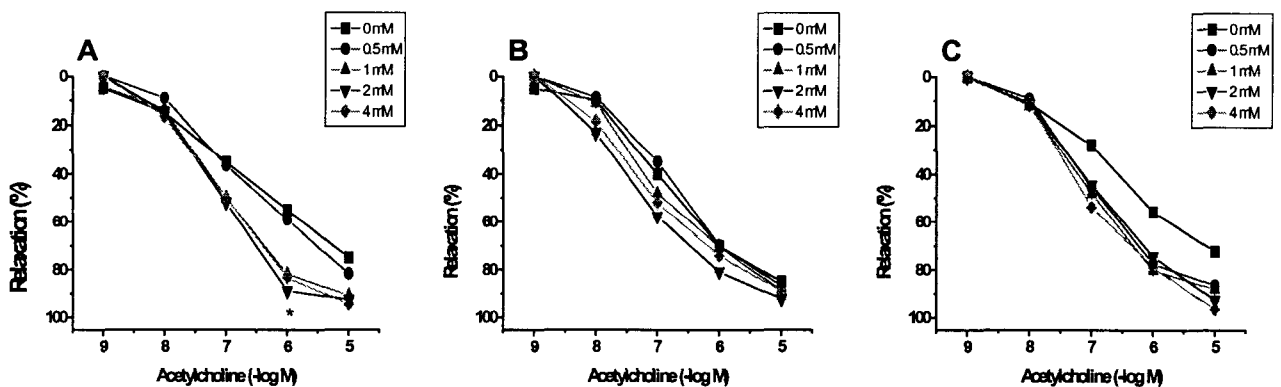


Fig. 5. Cumulative log concentration-response curves for acetylcholine in arsenic-treated rat aortic rings at 3 hours [A], 5 hours [B] and 8 hours [C]. Aortic rings were pre-contracted with phenylephrine to submaximal levels(85%), from which relaxation was induced by acetylcholine in the presence of endothelium. The data were expressed as means of 18 experiments with vertical bars showing S.E.M. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. control.

수록 빠른 이완력을 보였으나 대조군과 차이는 유의적이지 않았다. 비소처리 후 5시간과 8시간이 경과했을 때에도 유사한 결과였으나 시간경과에 따라 이완력이 증가되지는 않았다.

내피의존성 acetylcholine 10^{-9} ~ 10^{-5} M을 누적 처리했을 때 혈관의 이완력의 변화는 Fig. 5에서 보는 바와 같다. 비소처리 3시간째 4 mM 비소 처리군은 대조군에 비해 유의적인 증가를 보였으나 5시간째에는 처리군 간에 차이를 보이지 않았고, 8시간째에는 비소 처리군에서 다소 높은 이완력을 보였다.

비소처리 후 이완제에 대한 혈관의 이완반응에서 내피 비의존적인 nitroprusside는 10^{-8} M부터 급격한 이완력을 보였으나 처리군간 차이가 없었다. 내피 의존적인 acetylcholine은 10^{-8} M부터 대조군에 비해 증가된 이완력을 보였고, 내피 비의존적인 nitroprusside에 비해 다소 낮은 이완력을 보였으나 대조군에 비해 이완력의 증가폭은 크게 나타났다. 혈관 내피세포가 혈관의 이완력을 조절하는데 일부분 역할을 하는 것으로 나타났다.

고 찰

급속한 공업화와 산업활동에 의한 중금속 오염 역시 인체에 미치는 스트레스요인 중의 하나로 볼 수 있으며, 이 중금속 중 비소는 중추신경계, 위장관계, 심혈관계 등 소량으로도 건강에 치명적인 작용을 나타내게 된다[15]. 이에 본 실험은 비소가 혈관 수축과 이완력에 미치는 영향을 관찰하여 비소 스트레스에 대한 대동맥의 수축력과 이완력의 변화를 내피유무에 따라 확인하고자 하였다.

비소를 처리한 살아 있는 쥐에서 뇌척수를 파괴한 후 수축제의 반응을 측정했을 때 vasopressin과 phenylephrine은 척수에 이은 말초신경말단을 자극하여 혈관의 수축력을 증가시킨 것으로 나타났다. Gillespie 등[4]에 의해 고안된 이 방법은 뇌척수를 파괴함으로써 중추신경계로부터 반사반응을 배제할 수 있고, 특정 신경섬유만을 선택적으로 자극할 수 있는데, 본 실험에서는 혈압조절에 중요한 역할을 하는 장관혈관계를 지배하는 제 7-9 흉추신경만을 선택적으로 자극하여 혈압변화를 측정할 수 있었다.

비소처리로 말초신경이 예민하게 되고 장관혈관계를 자극하여 전체적인 혈압을 상승시킨 것으로 볼 수 있고, 비소

를 직접 복강주사한 경우에도 혈압을 상승시킨 것으로 나타났다[10]. 비소화합물의 종류에 따른 혈관수축력의 변화양상에 대한 추가적인 실험이 요구된다.

본 연구의 적출혈관실험에서 phenylephrine 투여에 의한 혈관수축력의 증가는 비소처리 후 1, 3, 5시간에는 비소 농도에 따라 변화되지 아니하였으나, 비소처리 후 8시간에는 비소 처리 농도 증가에 따라 phenylephrine에 의한 수축력의 증가가 상승되었고, 이와 같은 현상은 내피세포가 제거된 상태에서 다소 저농도 비소처리에서 그리고 보다 빠른 시간에 혈관수축력을 보였는데 이는 알콜을 처리한 혈관에서도 유사한 결과를 보였다[19].

본 실험으로서 비소가 칼슘유입 및 유리에 관여하는지는 알 수 없으나, 비소가 phenylephrine에 의한 수축에 미치는 영향이, 비소처리 후 비교적 장시간 (8시간) 요한 것은, 쥐의 혈관에서 열 자극과 알콜을 자극을 받은 지 5 시간 후에 phenylephrine에 의한 혈관 수축력이 더 상승되었다는 보고와 관련이 있는 것으로 나타났다[8,19]. 이는 외부 비소 스트레스에 의하여 막투과성의 변화보다는 세포 내의 이차적인 생화학적 변화에 의한 것으로 추측된다[1].

그리고 내피세포에 비 의존적인 이완제인 nitroprusside는 nitric oxide를 생성하여 혈관을 이완시키고, acetylcholine은 내피세포의 EDRF (nitric oxide)유리에 의하여, soluble guanylate cyclase가 활성화되어 cGMP의 생성을 증가시킴으로서 혈관평활근 이완작용을 나타낸다고 보고되었다[10]. 이로 미루어 본 실험에서 nitroprusside는 직접 nitric oxide를 생성함으로써 보다 빠른 혈관의 이완반응을 보여 주었고, acetylcholine에 의한 이완반응은 nitroprusside에 비해 다소 완화된 이완력을 보였으며, 비소처리 후 시간 경과 및 비소 처리농도 증가에 따라 다소 증가된 것은 비소가 내피세포의 EDRF 유리 및 생성에 미약하지만 영향을 준 것으로 보여진다. Xu 등[18]은 혈압을 상승시키는 약제들에 의한 혈압상승 정도가 스트레스 단백질의 발현 정도와 관련이 있으며, 이는 혈압상승제가 스트레스 원으로 작용하여 혈압을 상승시키는 것으로 보았다.

내피 비의존적인 nitroprusside는 보다 신속한 이완력을 보였지만, 내피 의존적인 acetylcholine은 대조군에 비해 시간경과에 따라 보다 높은 이완력을 보여 혈관 평활근세포에서 일정부분 내피가 이완력을 조절하는 것으로 볼 수 있다.

요 약

외부에서 가해진 비소 스트레스가 내피유무에 따른 흰쥐 대동맥의 수축력 증가와 이완반응에 미치는 영향을 알아보고자 본 실험을 실시하였다. 혈압의 측정은 생리기록계를 이용하였고, 내피 유무에 따른 혈관의 수축력은 Organ bath에 조직을 걸고 자동조절 생리기록계를 이용하여 측정하였다. 중추신경계를 파괴시킨 흰쥐의 생체 내 실험에서 비소처리로 vasopressin과 phenylephrine에 의한 혈관 수축력은 대조군에 비해 각각 19.1%와 46.6%로 대동맥의 혈압은 상승되었다. 0, 0.5, 1, 2 및 4 mM As을 처리한 적출 대동맥 실험에서 phenylephrine (10^{-6} M)을 가했을 때 5시간까지는 혈관 수축력의 변화가 미미했으나 8시간째 비소 처리군은 대조군에 비해 39% 증가된 값을 보여 수축력이 더욱 유의하게 증가되었다. 내피 제거 시 저농도 비소처리에서 다소 신속한 수축반응을 보였으나 고농도 비소처리시에는 내피유무에 따른 차이가 유의적이지 않았다. 이완제 sodium nitroprusside와 acetylcholine를 처리했을 때 대조군에 비해 다소 증가된 이완력을 보였고, 시간경과에 따라 내피 비의존적인 nitroprusside와 달리 내피 의존적인 acetylcholine에서 이완력이 대조군에 비해 다소 촉진되었다. 이상의 결과에서 4 mM As처리시 혈관의 수축력은 증가되었으나 내피유무에 따른 차이는 유의적이지 않았고, 내피가 혈관의 이완력을 다소 촉진시킨 것으로 나타났다. 결론적으로 비소처리한 혈관은 내피유무와 무관하게 수축력이 증가되어 장기간 고농도 비소에 노출 시 고혈압을 유발할 우려가 있을 것으로 여겨진다.

참 고 문 헌

1. Blake, M. J., L. M. Klevay, E. S. Halas and A. M. Bode. 1995. Blood pressure and heat shock protein expression in response to acute and chronic stress. *Hypertension* **25**, 539-544.
2. Chen, C. J., Y.M. Hsueh, M. S. Lai, M. P. Shyu, S.Y. Chen, M. M. Wu, T. L. Kuo and T. Y. Tai. 1995. Increased prevalence of hypertension and long-term arsenic exposure. *Hypertension* **25**, 53-60.
3. Deaton, M. A., P. D. Bowman, G. P. Jones and M. C. Powanda. 1990. Stress protein synthesis in human keratinocytes treated with sodium arsenite, phenyl-dichloroarsine, and nitrogen mustard. *Fundm. Appl. Toxicol.* **14**, 471-476.
4. Gillespie, J. S., A. Marclaren and D. Pollock. 1970. A method of stimulating different segment of the autonomic outflow from the spinal column to various organs in the pithed cat and rats. *Br. J. Pharmacol.* **40**, 257-267.
5. Houtman, J. P. 1996. Trace element and cardiovascular disease. *J. Cardiovasc. Risk* **3**, 18-25.
6. Hurwitz, L. 1986. Pharmacology of calcium channels and smooth muscle. *Ann Rev. Pharmacol.* **26**, 225-258.
7. Katzung, B. G. 1998. 7th *Clinical Pharmacology*. pp.171-201, Prentice Hall. Upper Saddle River, New Jersey.
8. Kim, Y. H., J. H. Kim, M. K. Kim, W. Y. Baek and I. K. Kim. 1999. Effect of heat shock on the vascular contractility in isolated rat aorta. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* **42**, 171-174.
9. Knoepp, L., A. Beall, D. Woodrum, J. S. Mondy, E. Shaver, M. Dickinson and C. M. Brophy. 2000. Cellular stress inhibits vascular smooth muscle relaxation. *J. Vasc Surg.* **31**, 343-353.
10. Kwon, Y. J. 2002. Relationship between expression of stress protein and vascular contractility of rat aorta treated with arsenic. The Doc. thesis in Kyungpook Univ. pp. 1-32.
11. Lee, J. T., E. B. Lee, C. R. Park, I. K. Kim, W. S. Yu and Y. S. Yoo. 1998. Reactivity of human isolated gastroepiploic artery to constrictor and relaxant agents. *Kor. J. Thor. Cardio. Sur.* **31**, 884-891.
12. Park, T. G. and S. S. Song. 1998. Characteristics of growth response and nitrogen fixation of *Melilotus suaveolens* seedlings treated with Al. *J. Kor. Environ. Sci. Soc.* **7**, 141-147.
13. Park, T. G., J. I. Kim, Y. J. Seoung and C. Y. Kim. 2002. Changes of vascular contractility and expression of heat shock protein of rat aorta treated with sodium chloride. *54th Ann. Meeting Kor. Soc. Pharmacol.* S 67.
14. Rahman, M., M. Tondel, S. A. Ahmad, I. A. Chowdhury, M. H. Faruquee and O. Axelson. 1999. Hypertension and arsenic exposure in Bangladesh. *Hypertension* **31**, 74-78.
15. Sung, M. W., W. J. Yang, H. S. Lee, H. T. Moon, B. S. Yim and K. W. Oh, 1996. *Environmental Biology* pp. 271-281, Hyungseul Pub. Seoul.

16. Taniyama, W., H. Araki, J. Maeda, T. Cheng and H. Matsumoto. 1976. Mechanism of contracting of K, acetylcholine and Ba on the isolated rat rectum, especially in relation to Ca. *Folia Pharm. Jap.* **72**, 105-111.
17. Udelsman, R., M. J. Blake, C. A. Stagg, D. Li. D. J. Putney and N. J. Holbrook. 1993. Vascular heat shock protein expression in response to stress. *J. Clin. Invest.* **91**, 465-473.
18. Xu, Q., D. G. Li, N. J. Holbrook and R. Udelsman. 1995. Acute hypertension induces heat-shock protein 70 gene expression in rat aorta. *Circulation* **92**, 1223-1229.
19. Yang, E. K. and I. K. Kim. 2001. Pulse exposure to ethanol augments vascular contractility through stress response. *Kor. J. Physiol Pharmacol.* **5**, 47-53.

(Received July 8, 2003; Accepted September 29, 2003)