

Salt 스트레스에 의한 흰쥐 적출대동맥의 수축력 변화양상

김 종 일 · 박 태 규 · 김 중 영
경북대학교 의학과 약리학교실
(2003년 8월 11일 접수; 2003년 10월 13일 채택)

Changes of Vascular Contractility of isolated Rat Aorta treated with Salt Stress

Jong-Il Kim, Tae-Gyu Park and Choong-Young Kim
Department of Pharmacology, Kyungpook National University, Daegu 700-422, Korea
(Manuscript received 11 August, 2003 ; accepted 13 October, 2003)

To examine whether salt stress would alter or not contractility of isolated rat aorta, under anesthesia with sodium pentobarbital(50 mg Kg⁻¹ i.p.), male Sprague Dawley rats(300-330 g) were subjected to 0, 50, and 150 mM of sodium chloride at 37°C for 60 min. where as the sham group was left at modified Krebs-bicarbonate solution.

To measure contractile response of vascular ring preparation isolated from rat was determined in organ bath and was recorded on physiograph connected to isometric transducer. And the strip was checked for expression of heat shock protein(Hsp) by Western blotting. One, three and eight hours later, we measured vascular contractility of isolated rat aorta treated with KCl, phenylephrine from organ bath study.

The dose-vascular responses of potassium chloride and phenylephrine showed a little augmentation by NaCl concentration in the strips exposed to NaCl for 8 hours. And the response of relaxation induced by nitroprusside and acetylcholine was not influenced by NaCl stress in isolated aorta ring for 8 hours, respectively.

Expression pattern of Hsp 70 of vascular muscle in isolated rat aorta showed a little increase in 150 mM NaCl group at 8 hours after NaCl treatment but not at 3 hours, and Hsp 60 expression of rat aorta was markedly increased in 50 mM NaCl group at 8 hours after NaCl treatment.

Taken together, NaCl induced dose- and time dependent accumulation of the Hsp but not affected contraction of rat aorta. These data suggest that short term high salt stress was not sufficient to induce hypertension of rat aorta.

Key words : NaCl, Heat Shock Protein, Vascular Contractility, Rat Aorta

1. 서 론

고염식은 쥐와 같은 동물에서 고혈압 유발과 관련이 있는데, 장기간에 걸친 염분섭취는 혈관의 내피기능 장애를 유발시키는 요인이 되게 된다¹⁾, 고염식은 세포내 Na 축적과 Ca 유입을 촉진시키며, 평활근 내로 Na 유입을 촉진시키게 된다²⁾. 따라서 저염식 보다는 고염식이 혈장의 Na 농도를 증가시키

고, 이로 인해 동맥압을 증가시킬 수 있다³⁾. 또한, 외부의 다양한 스트레스는 염분섭취를 증가시켜 혈압상승을 촉진시키게 된다⁴⁾.

한편 고염식은 세포 외 Na 농도를 약간 증가시키지만 이런 Na 농도증가가 혈관수축을 초래하거나, 혈압을 상승시키는지는 논란이 되고있다⁵⁻⁷⁾. 또한 고혈압은 발병율이 높은 질병이지만 개인에 따라 차이가 커서 고혈압 치료과정을 일반화하는 것도 어려운 일이라 할 수 있다⁸⁾.

한편, 다양한 환경요인으로 상처나 억압⁹⁾, 열자극¹⁰⁾, 알콜섭취¹¹⁾ 및 중금속¹²⁾ 등 유해환경에 노출되면서 체내 스트레스가 가해지면, 외부 스트레스를 방어하

Corresponding Author : Choong-Young Kim, Department of Pharmacology, Kyungpook National University, Daegu 700-422, Korea
Phone : +82-53-420-6936
E-mail : cykim1@knu.ac.kr

기 위해 생체 내에서는 열충격단백질(heat shock protein, Hsp)이 생성되게 된다¹³⁾.

Hsp는 외부의 유해 환경 스트레스에 대해 저항력을 키워주기도 하지만, 평활근 질환이나 혈관수축력을 증가시키는 등 부작용을 초래하게 된다¹⁴⁾.

현대인의 식생활 변화에 따라 고염식품이 고혈압을 유발하는지에 대한 문제는 오랫동안 관심거리였고, 또한 외부 스트레스가 가해질 때 생성된 열충격단백질이 고염 스트레스를 조절하는지는 심혈관계 질환연구에 있어 관심이 집중되고 있는 과제라 할 수 있다. 하지만 고염처리가 혈관 스트레스단백질을 유발하는지 그래서 고혈압과 연관성이 있는지에 대한 연구는 이루어지지 않았다.

이에 본 연구에서는 단기간의 고농도 NaCl을 처리하였을 때 흰쥐 혈관의 수축력에 변화, 열충격단백질의 분포 및 발현양상을 검토하여 고혈압을 유발하는지 검토하고자 하였다.

2. 재료 및 방법

2.1. 흰쥐의 적출 대동맥실험

2.1.1. 대동맥의 적출

Pentobarbital sodium(50 mg/kg)으로 마취시킨 흰쥐를 복부 절개 후 하행성 흉부대동맥을 적출하였다. 적출된 대동맥은 수정된 Krebs's 영양액 [(mM) (NaCl 115.0, KCl 4.7, CaCl₂ 2.5, MgCl₂ 1.2, NaHCO₃ 25.0, KH₂PO₄ 1.2, Dextrose 10.0)] 속에서 혈관 결체조직을 제거한 후 4 mm 길이로 잘라 Magnus 관내 steel triangle에 걸어 혼합가스(95% O₂, 5% CO₂)를 공급하였다(pH 7.4, 37 °C).

혈관고리절편은 2.0 g의 기저장력하에서 60분간 전처리시킨 후 혈관의 수축이완은 force displacement transducer (PowerLab 8SP)을 사용하여 computerized physiograph (Chart 4.12) 상에 기록하여 분석하였다¹²⁾.

2.1.2. 적출혈관의 수축 및 이완반응

대동맥을 Krebs's 영양액에서 전처리하여 0, 50 및 150 mM NaCl로 60분간 처리한 후 1시간, 3시간 및 8시간 뒤에 수축제 및 이완제에 대한 혈관의 반응을 측정하였다.

수축실험은 25 mM, 50 mM 및 75 mM KCl과 10⁻⁹~10^{-5.5} M의 phenylephrine을 첨가하여 나타나는 혈관의 수축력을 측정하였고, 이완실험은 phenylephrine(10⁻⁶ M)에 의하여 혈관이 수축한 상태에서 sodium nitroprusside(10⁻⁹~10⁻⁵ M)와 acetylcholine(10⁻⁹~10⁻⁵ M)을 처리하여 야기되는 혈관이완 반응을 측정하였다.

2.2. Western blotting에 의한 열충격단백질의 발현

NaCl처리에 따른 열충격단백질(Hsp)을 조사하기 위하여 Western blotting을 실시하였다. 수축실험이 끝난 혈관조직은 -70 °C 10 mM DTT/acetone 용액에서 동결 건조 후 homogenizer buffer(pH 7.0)에 320 mM sucrose, 50 mM Tris, 1 mM EDTA, 1% Triton X-100, 1 mM DTT, 단백질 분해억제제로 10 µg/ml eupeptin, 10 µg/ml trypsin inhibitor, 2 µg/ml aprotinin, 100 µg/ml PMSF(pH 7.0)를 넣고 마쇄하여 단백질을 정량하였고, SDS sample buffer를 넣어 5분간 끓여 보관하였다. 전기영동(7.5% acrylamide) 후 transblotter(Bio-Rad)를 사용하여 PVDF막(Hybond-C super, 0.45 mm; Amersham)에 전기이동(90 V-1시간 후 120 V-4시간)시키고, 5% skin milk와 TBST(25 mmol/L Tris, 150 mmol/L NaCl, 0.2% Tween-20, 0.02% NaN₃) 용액에 1시간 반응시킨 뒤, Hsp 70과 60(heat shock protein, 1:1,000, Sigma, St. Louis, MO, USA)를 2시간동안 처리하였다. Tween 20으로 3회 세척한 후 다시 1시간 동안 horse-radish peroxidase 2차 항체(1:2,000, Sigma, St. Louis, MO, USA)를 처리하였다. 특이항체로 반응시킨 단백질은 ECL(enhanced chemiluminescence)로 발광시켜 X-ray film으로 분석하였다.

2.3. 약물 및 데이터 분석

KCl, phenylephrine, sodium nitroprusside, acetylcholine, ethanol 등은 Sigma 사의 시약을 구입하여 사용하였고, 나머지 시약들은 실험용 일급시약을 사용하였다.

각 측정치는 평균치±표준오차로 나타내었으며, 대조군과 처리군의 차이는 t-test를 이용하여 p<0.05 미만일 때 유의성이 있다고 판정하였다.

3. 결 과

3.1. 혈관수축력에 미치는 NaCl의 영향

3.1.1. NaCl 처리한 혈관에 대한 수축제의 반응

적출한 대동맥을 organ bath에 현수시키고, 0, 50 및 150 mM NaCl로 60분간 처리한 후 1, 3 및 8시간이 경과한 후 25, 50 및 75 mM KCl을 처리했을 때 혈관 수축력은 Fig. 1에 나타난 바와 같다. NaCl을 처리했을 때 수축제의 반응에서 50 mM과 150 mM NaCl 처리군은 시간 경과에 따라 대조군에 비해 각각 7과 10% 내외에서 증가를 보였다.

혈관수축제 phenylephrine(10⁻⁹~10^{-5.5} M)을 누적 처리했을 때 시간경과에 따른 혈관 수축력의 변화는 Fig. 2와 같다. 10⁻⁶ M phenylephrine에 의한 50 mM NaCl 처리는 대조군에 비해 7~13% 감소된 수

Salt 스트레스에 의한 흰쥐 적출대동맥의 수축력 변화양상

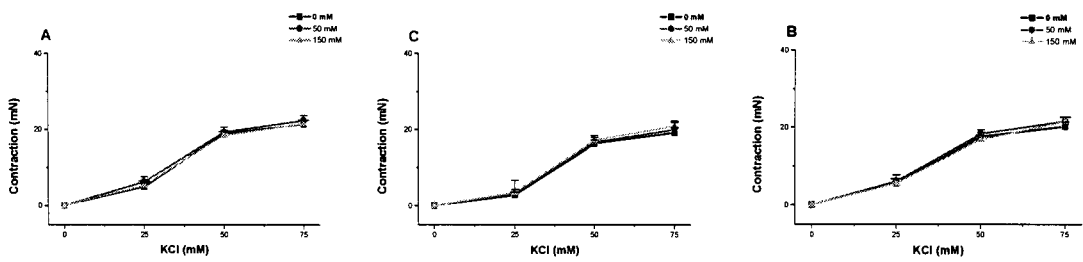


Fig. 1. Cumulative dose-contractile response for KCl in NaCl-treated rat aortic rings. The contractile response to KCl of rat aorta treated with NaCl [A; 1 hr, B-3 hrs, C-8 hrs]. Contraction expressed as millineuton (mN). The data were expressed as means of 25 experiments with vertical bars showing S.E.M. *p<0.05, **p<0.01 vs. control, non-treated aortic strip with NaCl.

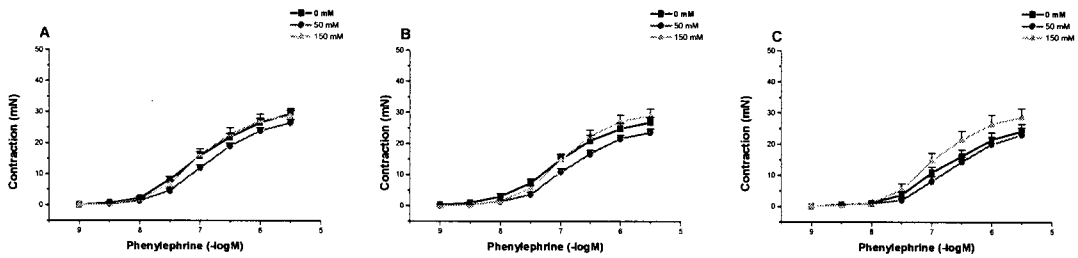


Fig. 2. Cumulative dose-contractile response for phenylephrine in NaCl-treated rat aortic rings. The contractile response to phenylephrine of rat aorta treated with NaCl plot [A-1 hr, B-3 hrs, C-8 hrs]. The tension expressed as mN. The data were expressed as means of 20 experiments with vertical bars showing S.E.M. *p<0.05, **p<0.01 vs. control, non-treated aortic strip with NaCl.

축력을 보였고, 150 mM NaCl 처리 3시간째까지 10% 이내에서 증가되었고 8시간째 20% 내외로 증가된 값을 보였다. KCl에 비해 phenylephrine을 처리했을 때 다소 촉진된 혈관 수축력을 보였으나 NaCl 처리로 인해 유의적인 수축력의 변화는 나타나지 않았다.

3.1.2. NaCl 처리한 혈관에 대한 이완제의 반응

열자극과 NaCl처리 후 적출 대동맥에 2종의 이완제를 처리했을 때 혈관의 이완반응의 변화를 조사하였다. 10^{-9} ~ 10^{-5} M sodium nitroprusside(SNP)를 처리했을 때 혈관의 이완반응은 Table 1.에 나타난 바와 같다. NaCl 처리시 시간경과에 따라 대조군과 50 mM 및 150 mM NaCl 간에 차이는 없었다. 50 mM NaCl 처리군은 약간 낮은 이완력을 보였으나 150 mM NaCl 처리군은 다소 증가된 이완력을 보여 염처리 농도에 따라 차이를 보였다. 10^{-9} ~ 10^{-5} M acetylcholine을 누적 처리했을 때 혈관의 이완력의 변화는 Table 1.에서 보는바와 같이 50 mM 과 150 mM NaCl 처리시 시간경과에 따라 뚜렷한 차이를 보이지 않았다.

NaCl처리 후 대동맥의 이완반응에서 sodium nitroprusside는 대체로 10^{-9} M부터 급격한 이완력을 보인 반면, 내피 의존적인 acetylcholine은 10^{-8} M부터 이완되기 시작하여 완만한 이완경향을 나타내었고, sodium nitroprusside에 비해 이완력이 억제되어 NaCl 처리군은 80%까지 이완되었다.

3.2. Western blotting에 의한 Hsp 발현양상

NaCl처리로 혈관의 수축실험을 끝낸 혈관을 Western blotting 한 결과는 Fig. 3과 같다. 염처리 1시간째에는 Hsp가 발현되지 않아 그림에 나타내지 않았다. 0, 50 mM 및 150 mM NaCl 처리에 따른 Hsp 70의 변화는 3시간째 Hsp가 발현되었고, 시간경과에 따라 Hsp 70 형성이 증가되었으나 처리구간 차이는 나타나지 않았고, 8시간째 150 mM NaCl 처리군에서 다소 높게 발현되었다. Hsp 60의 경우는 3시간째에는 발현되지 않다가 8시간째에는 50 mM NaCl 처리군에서는 Hsp 60 형성이 증가되었으나, 150 mM NaCl 처리군에서는 대조군과 유사한 값을 보여 3시간째와는 다른 양상을 보여 주었다.

농도별 NaCl처리에 따라 혈관수축력이 다소 촉진

Table 1. Cumulative log concentration-response for sodium nitroprusside and acetylcholine(10-9M~10-5M) of rat aortic rings treated with NaCl. Aortic rings were pre-contracted with phenylephrine to submaximal levels(85%), from which relaxation was induced by sodium nitroprusside and acetylcholine, respectively. The data was expressed as means of 12 experiments

*p<0.05, **p<0.01 vs. control.

Concentration (-logM)		Relaxation(%) at hours after NaCl treatment														
		1 hour					3 hours					8 hours				
		9	8	7	6	5	9	8	7	6	5	9	8	7	6	5
Sodium nitroprusside	control	95.0	58.0	11.0	0.0	0.0	82.0	33.0	5.5	0.0	0.0	92.0	33.0	9.0	2.2	0.0
	50 mM NaCl	95.0	48.0	0.0	0.0	0.0	89.0	42.0	20.0	0.0	0.0	87.0	62.0	26.0	7.0	0.0
	150 mM NaCl	90.0	40.0	0.0	0.0	0.0	84.0	30.0	5.2	1.8	0.0	88.0	41.0	8.2	0.9	0.0
Acetylcholine	control	105.0	89.0	53.0	16.0	5.3	106.0	85.0	51.0	27.0	21.0	99.0	78.0	48.0	26.0	21.0
	50 mM NaCl	114.0	100.0	76.0	48.0	19.0	102.0	91.0	62.0	43.0	35.0	106.0	81.0	38.0	21.0	17.0
	150 mM NaCl	88.0	75.0	25.0	13.0	0.0	108.0	96.0	61.0	38.0	30.0	98.0	82.0	46.0	20.0	14.0

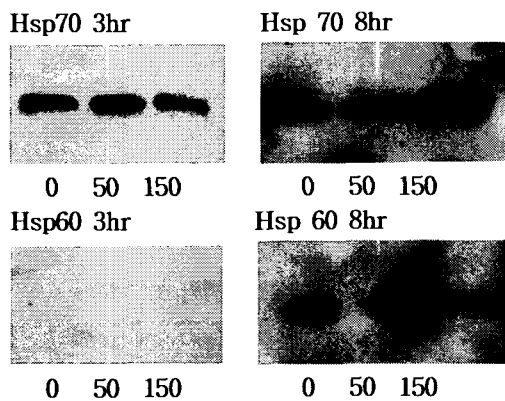


Fig. 3. Western blot analysis of Hsp 70 and Hsp 60 protein in 0, 50, 150 mM NaCl exposed rat aortic rings at 3 hour and 8 hours after salt stress, respectively. Expression of Hsp 70 was increased at 8 hours after 150 mM NaCl treatment. Hsp 60 expression increased at 8 hours after 50 mM NaCl treatment, respectively. Five independent experiments showed similar results.

되었는데, 시간경과에 따라 혈관에서 발현되는 Hsp 70과 Hsp 60 단백질의 발현양상이 150 mM NaCl과 50 mM NaCl 처리시 각각 높게 발현되어 염농도에 따라 발현되는 스트레스단백질이 다소 차이를 보였다.

4. 고 찰

고염식이 고혈압을 유발하는지의 여부는 오랫동안 논의되어 왔지만 아직까지 고염식이 고혈압을 유발한다는 명확한 증거를 제시하지 못하고 있다. 외부 스트레스로 인해 체내 염분섭취가 증가

되고 이로 인해 혈압이 증가된다는 것과 고염식이 체내 Na를 증가시키지만 혈압은 증가되지 않는다는 보고도 있다. 한편, 외부에서 가해진 열 자극, 알콜, 흡연, 생리적인 스트레스로 인해 체내에는 열 충격 단백질이 형성되어 단백질의 연결이나 재구성을 일으켜 외부 스트레스를 방어하고, 막의 흡수 능력과 혈관의 수축력에 영향을 미치게 된다¹⁵⁾.

본 연구는 현대인의 식생활이 변화되면서 고염식으로 인한 고혈압 유발에 대한 문제에 관심을 가지고 고염이 혈관의 수축력을 증가시키게 되는지, 살펴 외부의 고염 스트레스가 심혈관계와 스트레스 단백질의 발현에 미치는 영향을 조사하여 고혈압 유발과의 관계를 검토하고자 하였다.

적출 대동맥실험에서 50 mM 또는 150 mM NaCl을 처리했을 때 KCl에 의한 수축반응에서 시간 경과에 따라 10% 내외에서 증가를 보였고, 혈관수축제인 phenylephrine(10^{-9} ~ $10^{-5.5}$ M)에 대해 50 mM NaCl에 의한 수축반응의 변화는 미약하였으며, 150 mM NaCl 처리군에는 20% 내외에서 증가된 값을 보여 수축제에 따라 차이를 보였다. KCl은 potential operated calcium channel을 통한 calcium 이온의 유입에 의해 혈관의 수축력을 증가시키게 되고¹⁶⁾, phenylephrine은 아드레날린성 α 수용체와 작용해서 세포 내 저장 칼슘의 유리에 의해 혈관의 수축력을 증가시키게 된다. 따라서 150 mM NaCl은 세포 내로 Ca의 유입을 다소 증가시켰고²⁾, 세포 내 Ca이온 증가가 혈관의 수축력에 영향을 미친 것으로 여겨진다^{8,17)}. 고염처리시 혈관수축제에 대한 반응을 증가시켰다는 보고^{18,19)}와, 고염식이 체내 Na 농도를 증가시켰지만 혈압증가는 수반되지 않았다는 상반된 보고^{5,6,20)}들이 있었는데, 본 실험 결과는 단기간의 고염처리로 다소간 혈관 수축력이 증가되었으나 유의성이 없어 고염섭취로 혈관수축력이 증가된다

고 보기는 어려울 것으로 보이고, 개인차에 따라 고염에 민감한 경우 고혈압을 유발할 수 있을 것으로 여겨진다²¹⁾.

NaCl 처리한 적출 대동맥의 이완반응의 변화는 50 mM과 150 mM NaCl 처리시 시간경과에 따라 NaCl농도에 따른 현저한 차이를 보이지 않았고, 비소처리 후에도 이완제에 대한 혈관이완반응의 변화가 없었다는 보고로 보아¹²⁾, NaCl 처리로 인해 혈관 이완력에는 현저하게 영향을 미치지 못하는 것으로 여겨진다. 내피세포 비의존적인 이완제인 sodium nitroprusside는 nitroprusside가 생성한 nitric oxide에 의해 이완되고, acetylcholine은 내피세포에서 유리된 EDRF(nitric oxide)에 의해 soluble guanylate cyclase가 활성화되어 cGMP의 생성을 증가시킴으로서 혈관 평활근의 이완작용을 조절하게 되는데, NaCl 처리로 인해 혈관 이완력이 변화되지 않았다는 것은 내피세포의 EDRF 생성이나 유리에 영향을 주지 못했고, 혈관 이완력은 위대망상맥에서 보여준 것과 같이²²⁾ 내피 비의존적인 sodium nitroprusside가 acetylcholine에 비해 증가된 이완력을 나타내었다.

적출 대동맥실험에서 단기간의 고농도 NaCl 처리는 혈관 평활근의 수축력을 다소 변화시켰고, 스트레스단백질인 Hsp 발현양상에도 영향을 미친 것으로 나타났다. 외부에서 가해진 암모니아, urea, 중금속과 같은 스트레스는 세포의 방어기작으로 특별한 스트레스단백질(Hsp)을 형성하여 체내 방어를 하게 된다²³⁾.

본 결과에서 NaCl에 의한 열충격단백질의 변화는 Hsp 60과 Hsp 70이 각각 50 mM과 150 mM NaCl 처리시 증가를 보여, 외부의 스트레스원에 따라 체내에서 다른 열충격단백질이 발현되고, 다양한 Hsps의 세포 내 분포양식의 차이는 각 조직에서 서로 다른 기능과 관련이 있는 것으로 보인다²⁴⁾. 대개 NaCl 처리로 인해 혈관 평활근세포에서 Hsp 60과 Hsp 70 형성이 촉진되었고, 혈관수축력에 영향을 미치는 것으로 보이나, 실제로 수축제에 의한 혈관 수축력은 유의적인 차이를 보이지 않아 경우에 따라 염에 민감한 경우를 제외하면, 단기간 고농도 NaCl 처리가 평활근세포에서 Hsp 형성을 촉진시켜 혈관 수축력을 증가시킨다고 보기는 어려울 것으로 여겨진다. 또한 스트레스 강도에 따라 혈관 내 다른 스트레스단백질이 발현되므로 향후 Hsp 종류와 외부 스트레스에 따른 신호전달과정에 대해 연구할 계획이다.

5. 결 론

외부에서 가해진 NaCl 스트레스가 흰쥐 대동맥의

수축력에 미치는 영향을 조사하기 위해 열충격단백질의 발현과 대동맥의 수축력의 변화를 알아보고자 실험을 실시하였다. 혈관의 수축력은 적출 대동맥의 수축력을 생리기록계로 측정하였으며, 열충격단백질의 발현양상은 Western blotting으로 분석하였다.

NaCl 처리 후 시간경과에 따른 수축제 KCl과 phenylephrine에 대한 혈관 수축력은 처리 8시간째 대조군에 비해 다소 증가되었으나 유의적인 차이를 보이지 않았다. 이완제인 sodium nitroprusside와 acetylcholine에 의한 이완력의 변화는 50 mM과 150 mM NaCl 처리군에서 대조군과 유의적인 차이가 없었다.

NaCl처리에 따른 열충격단백질의 발현양상은 Hsp 70의 경우 150 mM NaCl 처리군에서, Hsp 60은 50 mM NaCl 처리군에서 약간 높게 형성되어 다른 양상을 보였다.

이상의 결과에서 NaCl 처리는 열충격단백질의 발현을 촉진시켰으나, 혈관 수축력에 미치는 영향이 미약하여 단기간의 고염섭취가 흰쥐 고혈압을 유발한다고 보기는 어려울 것으로 여겨진다.

참 고 문 헌

- 1) Muntzel, M. and T. Druke, 1992, A comprehensive review of the salt and blood pressure relationship, *Am. J. Hypertension*, 5, 1S-42S.
- 2) Wu, C. and C. H. Fly, 2001, Na^+/Ca^{2+} exchange and its role in intracellular Ca^{2+} regulation in guinea pig detrusor smooth muscle, *Am. J. Physiol.*, 280, C1090-C1096.
- 3) Caplea, A., D. Seachrist, G. Dunphy and D. Ely, 2001, Sodium-induced rise in blood pressure is suppressed by androgen receptor blockade, *Heart and Circulatory Physiol.*, 280(4), 1793-1801.
- 4) Henry, J.P., Y. Liu, W. Nadra, C. Quan, P. Mormede, V. Lemaire, D. Ely and E. Hendley, 1993, Psychosocial stress can induce chronic hypertension in normotensive strains of rats, *Hypertension Soc. Sci. Med.*, 26, 293-302.
- 5) Egan, B.M., J. Petrin and R.G. Hoffmann, 1991, NaCl induces differential changes of regional vascular reactivity in salt-sensitive versus salt-resistant men, *Am. J. Hypertens*, 4(pt1), 924-931.
- 6) Fang, Z., S.H. Carlson, N. Peng and J.M. Wyss, 2000, Circadian rhythm of plasma sodium is disrupted in spontaneously hyper-

- tensive rats fed a high-NaCl diet, *Regul. Integrative and Comparative Physiology*, 278, 1490-1495.
- 7) Kurokawa, K., 2001, Salt, kidney and hypertension: why and what to learn from genetic analyses?, *Nephron*, 89(4), 369-376.
 - 8) Buemi, M., M. Senatore, F. Corica, C. Aloisi, A. Romeo, D. Tramontana and N. Frisina, 2002, Diet and arterial hypertension: is the sodium ion alone important?, *Med. Res. Rev.*, 22(4), 419-428.
 - 9) Udelsman, R., M. J. Blake and N. J. Holbrook, 1991, Molecular response to surgical stress: specific and simultaneous heat shock protein induction in the adrenal cortex, aorta, and vena cava, *Surgery*, 110, 1125-1131.
 - 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) Park, T. G., Y. J. Kwon and C. Y. Kim, 2003, Effects of arsenic on heat shock protein and vascular contractility of rat aorta, *J. of the Environ. Sci.*, 12(6), 651-657.
 - 13) Benjamin, I. J. and D. R. McMillan, 1998, Stress (Heat Shock) Proteins, *Circulation Research*, 83, 117-132.
 - 14) 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, 539-540.
 - 15) Cohen, D. M., J. C. Wasserman and S. R. Gullans, 1991, Immediate early gene and Hsp70 expression in hyperosmotic stress in MDCK cells, *Am. J. Physiol.*, 261, C594-C601.
 - 16) Hurwitz, L., 1986, Pharmacology of calcium channels and smooth muscle, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 26, 225-258.
 - 17) Khalil, R. A. and C. van Breemen, 1995, Mechanisms of calcium mobilization and homeostasis in vascular smooth muscle and their relevance to hypertension. In: Laraagh, J. H., and B. M. Brenner, eds. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, New York, NY: Raven Press, 523-540pp.
 - 18) Carlson, S. H., S. Oparil, Y. F. Chen and J. M. Wyss, 2002, Blood Pressure and NaCl-Sensitive Hypertension Are Influenced by Angiotensin-Converting Enzyme Gene Expression in Transgenic Mice, *Hypertension*, 39 (2), 214-221.
 - 19) Ouchi, Y., L. Share, J. T. Crofton, K. Iitake and D. P. Brooks, 1998, Sex difference in pressor responsiveness to vasopressin and baroreflex function in DOC-salt hypertensive rats, *J. Hypertens*, 6, 381-387.
 - 20) Brown, W. J., F. K. Brown and I. Krishan, 1971, Exchangeable sodium and blood volume in normotensive and hypertensive humans on high and low sodium intake, *Circulation*, 43, 508-519.
 - 21) Kuller, L. H., 1997, Salt and blood pressure: population and individual perspectives, *Am. J. Hypertension*, 10(pt 2), 29S-36S.
 - 22) 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. Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 31(9), 884-891.
 - 23) Lindquist, S. and E. A. Craig, 1988, The heat shock proteins, *Ann. Rev. Genet.*, 22, 631-677.
 - 24) Müller, E., W. Neuhofer, A. Ohno, S. Rucker, K. Thurau and F. X. Beck, 1996, Heat shock proteins Hsp25, Hsp60, Hsp72, Hsp73 in isoosmotic cortex and hyperosmotic medulla of rat kidney, *Pflügers Arch.*, 431, 608-617.