

카드뮴 中毒에 의한 耳殼血管運動性的 變動

釜山大學校 醫科大學 藥理學數室

洪 起 煥 · 林 炳 用

= Abstract =

Alteration of Vascular Reactivity in Cadmium-poisoned Rabbits

Ki Whan Hong, M.D. and Byung Yeng Rhim, M.D.

Department of Pharmacology, College of Medicine, Busan National University, Busan

- 1) Experiments were undertaken to elucidate the mechanism which elevates the systemic arterial blood pressure by cadmium(Cd).
- 2) The mean arterial pressure and peripheral resistance of central ear artery in Cd-poisoned rabbit were significantly increased in comparison with those in control.
- 3) The vascular pressure response to electrical stimulation in Cd-poisoned group was less than that in control. However, in the former group it showed the supersensitivity to norepinephrine.
- 4) The response to electrical stimulation was diminished by sodium arachidate in the ear artery, on the contrary, it was rather enhanced in the vessel of Cd-poisoned group. The responses in both groups were reduced by pretreatment with either PGE₂ or PGF_{2α}.
- 5) The response to electrical stimulation was not affected in control, but enhanced in Cd-poisoned group by pretreatment with indomethacin.
- 6) When the ear artery of control group was perfused with physiological salt solution(PSS) the response to electrical stimulation was not changed by indomethacin, it was much enhanced without affecting on the response to norepinephrine when K⁺-free PSS, was used.

These results demonstrate the evidence that the alteration of regulatory mechanism on the vessels was causally related to the elevation of arterial pressure and the increase in peripheral resistance in Cd-poisoned rabbits.

緒 論

카드뮴(Cd)에 의하여 高血壓이 유발된다는 점에 관하여는 다소 견해의 차이는 있으나 動物實驗에 대한 연구 보고가 많이 있고(Schroeder et al., 1966; Schroeder et al., 1968; Thind et al., 1970) 또 그 정상

이 논문은 부산대학교 기성회 연구비보조로 일부 충당하였음.

이 사람의 本態性 高血壓과 극히 유사하다고 한 점(Perry et al., 1976)은 興味있는 일이다.

특히 Cd에 의한 高血壓 발생의 病因論的 機轉으로서는 신장에 축적된 Cd에 의한 腎 microsomal Na⁺-K⁺ ATPase의 억제(Passow et al., 1961; Rifkin, 1965; Nechay 및 Saunders, 1977) 또는 腎細尿管의 Na⁺재흡수 능력의 억제(Lener 및 Musil, 1971)등 신장기능과 관련된 것이 있고, 洪等(1980)은 血少板 凝集反應의 향진이 동맥혈압 상승과 관련이 있을 것이라

고 하였다. 또 孫(1981)은 Cd에 의한 원위 後肢末梢 혈관의 基底壓 및 末梢抵抗의 항진은 혈관벽의 기능적 변동이 크게 관여하여 수축성 물질에 대한 혈관 반응 도와는 다른 기전에 의한다고 시사한 바 있다.

한편, 交感神經末端에서 catecholamine의 유리에 대하여 prostaglandins(PGs)가 조절역할을 함이 보고되고 있고, PGs는 部位에 따라 PGs의 종류에 따라 차이는 있으나 주로 交感神經末端에서 norepinephrine의 유리를 억제하고, 또 cyclooxygenase 억제물질인 indomethacin은 norepinephrine의 유리를 증가시킨다고 하였다(Hedqvist 및 Brundin, 1969; Hedqvist, 1970a; Malik 및 McGiff, 1975; Malik et al., 1976).

본 실험에서는 Cd 중독 家兔와 非中毒 對照家兔의 耳殼中心動脈을 PSS로 관류하면서 전기자극 및 norepinephrine에 대한 收縮反應이 arachidonic acid, PGE₂, PGF_{2α} 및 indomethacin 등에 의하여 조절되는 성질에 변동이 야기됨을 관찰하고 이에 대한 기전을 檢討하였기에 報告하는 바이다.

實驗材料 및 實驗方法

實驗動物은 2.0 kg 내외의 家兔를 使用하였다. Cd 중독군은 Thind 등(1970)이 行한 方法에 따라 cadmium acetate 2 mg/kg를 복강내 주 1회씩 4주간 투여하고 5주째에 실험에 使用하였다. 食餌에는 1% NaCl을 함유한 食수를 중독군과 대조군에 모두 使用하였다. 頸動脈을 통하여 혈압을 측정 한 후 出血死시키고 귀를 기저부로부터 떼어내서 이각동맥을 적출하여 영양액이 담긴 wax block에서 조작하고 二重벽으로 고안된 plexiglas muscle chamber 丙에서 孫(1980)이 행한 方法에 따라 관류실험을 行하였다.

영양액은 0.1% albumin이 함유된 physiological salt solution(PSS)을 使用하였으며 그 조성(mmol)은 NaCl 130, KCl 4.7, NaH₂PO₄ 1.18, MgSO₄·7H₂O 1.17, CaCl₂·2H₂O 1.6, NaHCO₃ 14.9 및 dextrose 5.5 등이었으며 영양액은 산소를 포화시키면서 36 C로 유지하였다. 非中毒 대조군의 실험에서는 0.026 mM CaNa₂ EDTA를 첨가하였다.

灌流壓力은 Harvard Apparatus(Model 377) pressure transducer를 使用하여 측정하고 관류실험은 Harvard Apparatus(Model 1210) peristaltic pump를 使用하였고 이때 관류액의 逆流을 방지하기 위하여 특수하게 고안된 밸브를 부착하였다.

전기자극은 Grass model 6S stimulator를 使用하

였으며 square wave 2 msec pulse duration, 2, 4, 6 및 8 pulse per second(pps)를 supramaximal voltage로 20초간 자극하였고 norepinephrine의 투여는 일정한 농도 0.1 ml를 관류관내로 單回주사한 것이다.

이 실험에 使用된 주요 약물중 norepinephrine bitartrate, sodium arachidonate 및 indomethacin은 Sigma 제품이고, PGE₂ 및 PGF_{2α}는 Upjohn 製品이며 cadmium acetate는 Hayashi 제품이다.

이 실험에서 모든 측정치는 mean±S.E.M.으로 나타내었고 paired 및 unpaired t-test로 처리하여 p-value가 0.05이하인 것을 有意한 統計적으로 하였다.

實驗成績

1) 全身動脈血壓 및 末梢抵抗

Cd 중독군에 있어서 全身動脈血壓은 130.0±3.6 mm Hg이고 이때 대조군은 103.0±5.3 mmHg였다.

耳殼動脈을 muscle chamber내에 장치하고 peristaltic pump로 0.3 ml/min PSS로 30분간 관류하면서 조직의 평형을 유지시킨 뒤 다시 0.6 ml/min로 증가시

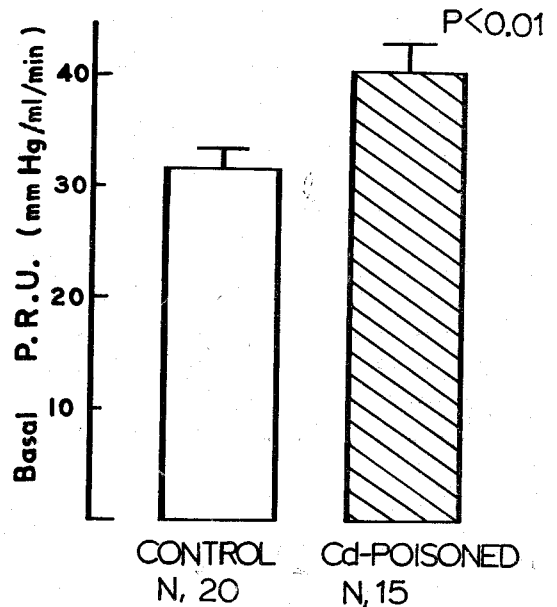


Fig. 1. Comparison of peripheral resistance unit (P.R.U.) of isolated rabbit ear artery between two groups, non-poisoned control (open bar; for 20 animals) and Cd-poisoned rabbits(closed bar; for 15 animals). Perfusion rate was 0.6 ml/min, and data are expressed as mean±S.E.M.

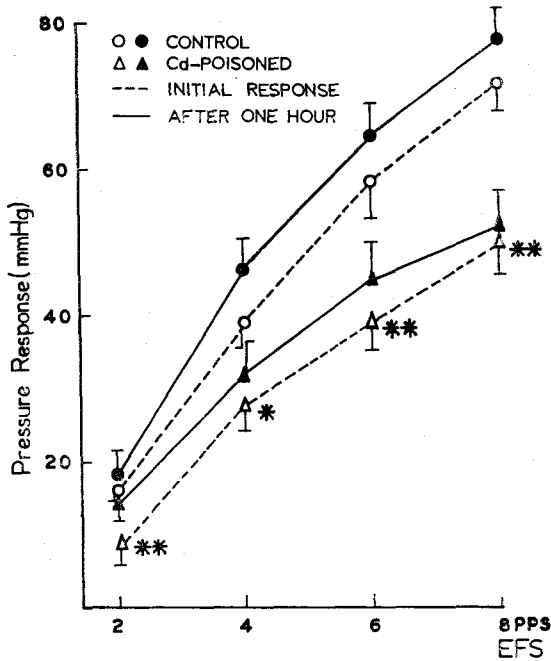


Fig. 2. Comparison of the pressure response to electrical stimulation as time function of one hour at 0.6 ml/min of perfusion rate for two groups of rabbits. The response was elicited by field stimulation at varying frequency under 2 msec pulse duration for 20 sec. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ significantly different from the corresponding control data.

켜 관류를 다시 60분간 지속하였다. 이때 基底壓을 이용하여 말초저항을 구하였다. 그 성적은 그림 1에서 보는 바와같이 대조군은 32.0 ± 1.7 mmHg/ml/min 인 데 비하여 Cd 중독군은 40.2 ± 2.9 mmHg/ml/min 로서 末梢抵抗은 有意하게 증가되었다($p < 0.01$).

2) 전기자극 및 Norepinephrine 에 대한 反應度

0.6 ml/min 로 관류하면서 2 msec pulse duration 으로 2, 4, 6 및 8 pps 로 20초간 3분 간격으로 전기자극을 하였는데 같은 실험을 두번 행하였으며 이때 야기되는 압력반응이 예비실험에서 10^{-7} g/ml tetrodotoxin 으로 消失되었고 10^{-8} ~ 10^{-7} g/ml phentolamine 으로 봉쇄되었다.

나아가 전기자극에 의한 압력반응을 대조군과 Cd 중독군에서 비교하고 이들 반응이 관류시간의 연장에 따라 변동이 야기되는지를 검토하였다. 그림 2에서 보는 바와 같이 Cd 중독군 혈관에 있어서는 frequency 를

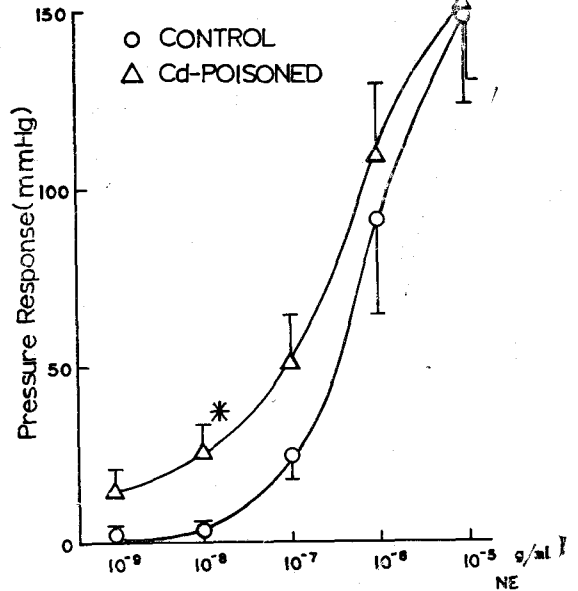


Fig. 3. Dose-pressure response to norepinephrine during 0.6 ml/min perfusion. The response was obtained by 0.1 ml bolus injection of each concentration. *, $p < 0.05$ compared with control.

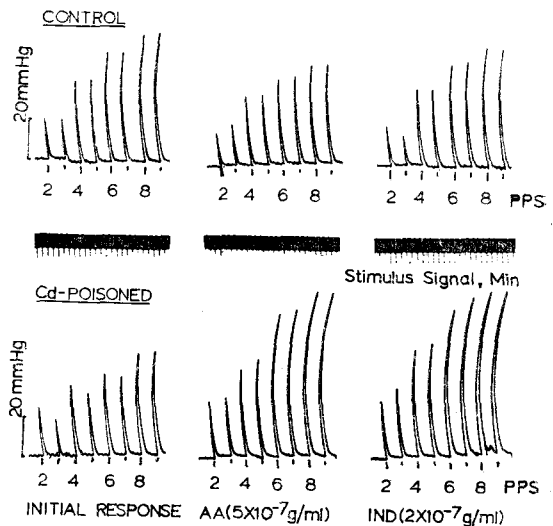


Fig. 4. Tracings of effects of sodium arachidonate (AA) and indomethacin (IND) on the pressure response to electrical stimulation in the ear artery of control and Cd-poisoned rabbits.

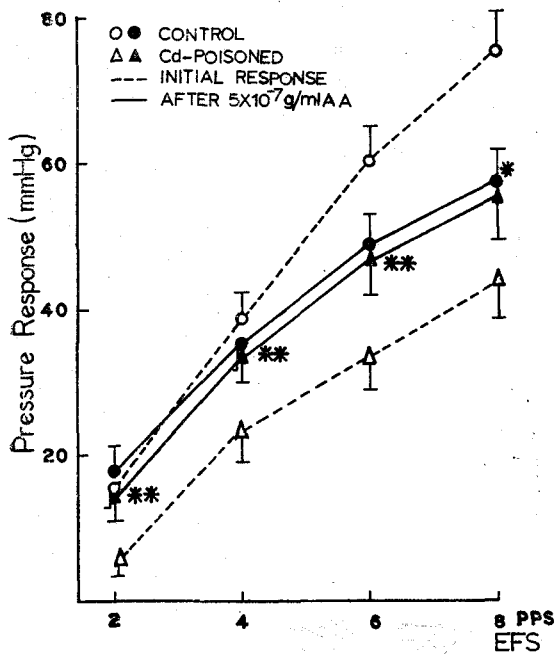
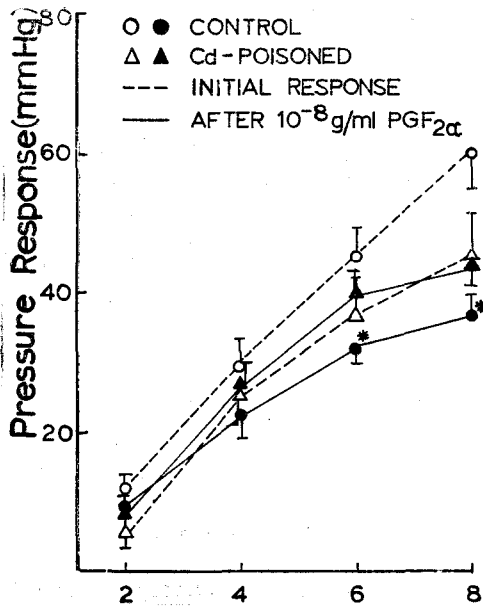


Fig. 5. Effects of sodium arachidonate (AA) on the pressure response to electrical stimulation in the ear artery for two groups. Asterisks (*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$) denote the significant difference from the initial respective response.



2, 4, 6 및 8pps로 하여 자극을 가할때 8.4, 27.8, 39.2 및 50.5 mmHg 이고 대조군 혈관은 16.2, 39.3, 58.4 및 71.7 mmHg로서 모두 비중독군 대응반응에 비하여 有意하게 감약 되었다.

그리고 관류를 각각 한시간 더 연장한 후 같은 전기 자극을 하였다. 그동안 혈관 밖으로는 신선한 영양액으로 바꾸어 주었다. 이때 수축반응은各群에서 경미하게 증가됨을 보이거나 현저한 변동은 아니었다.

그러나 norepinephrine에 대한 반응은 모두 용량에 의존하여 증가를 보였고 대조군에 비하여 Cd중독군에서 저농도 norepinephrine(10^{-8} g/ml)에 의하여 有意性있는 감수성의 증가를 보이고 있다(그림 3).

3) Sodium Arachidonate, PGE₂ 및 PGF_{2α}의 前處置 效果

이각 동맥혈관에 있어서 전기자극에 對한 반응이 sodium arachidonate(AA)에 依하여 어떻게 영향을 받는지를 확인하고 이를 다시 PGE₂나 PGF_{2α}의 效果와 비교하였다.

양군의 혈관에 5×10^{-7} g/ml의 AA 함유 PSS를 30분간 관류시킨 후 전기자극을 가하였다. 이때 대조 수축반응에 비하여 감소되었고 특히 8 pps에서는 75.6 ± 5.4 mmHg에서 57.5 ± 4.5 mmHg($p < 0.05$)로 유의하게 억제됨을 보여주었다. 그러나 Cd중독군에서는 全

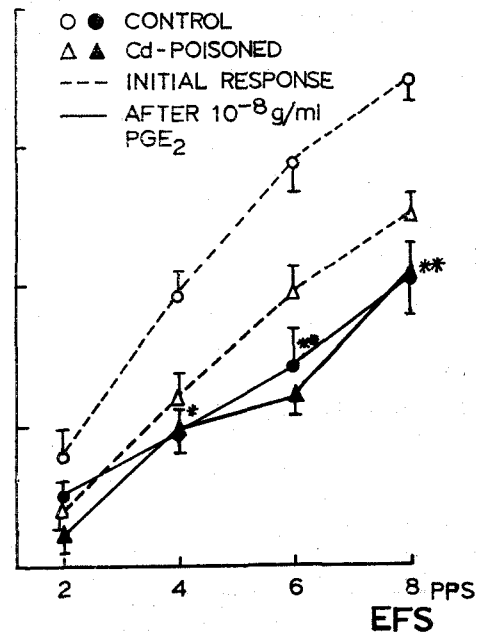


Fig. 6. Effects of PGF_{2α} and PGE₂ on the responses to electrical stimulation for two groups of rabbits. See others in Fig. 5.

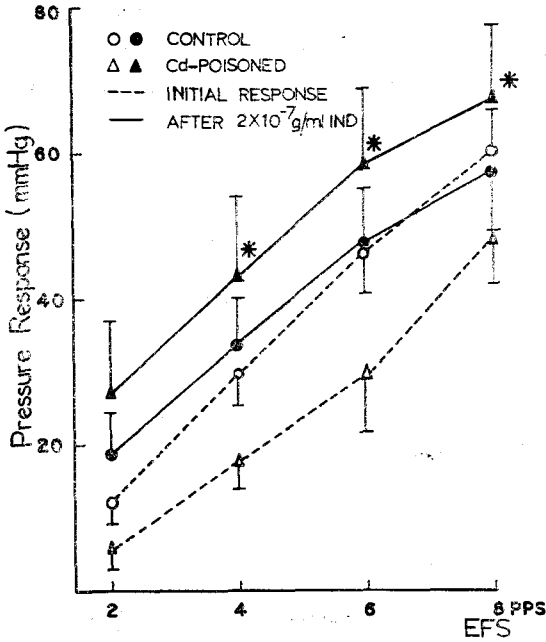


Fig. 7. Effect of indomethacin(IND) on the responses to electrical stimulation for two groups of rabbits. *, $p < 0.05$ significantly different from the initial corresponding response.

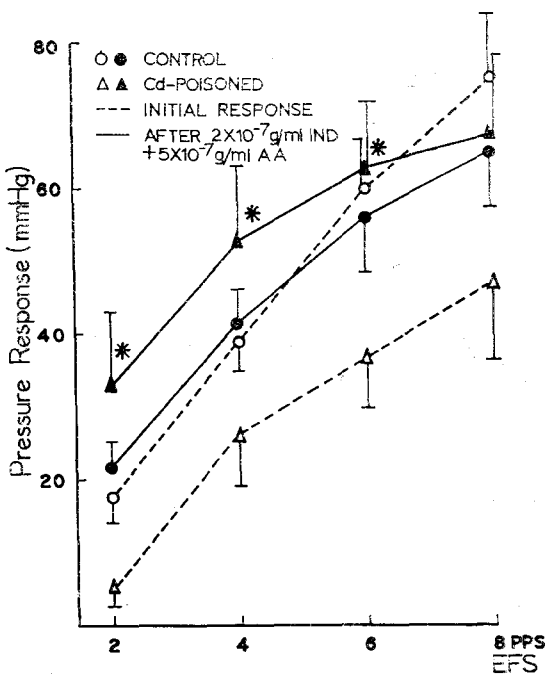


Fig. 8. Effect of indomethacin plus arachidonate on the responses to electrical stimulation for two groups. See others in Fig. 7.

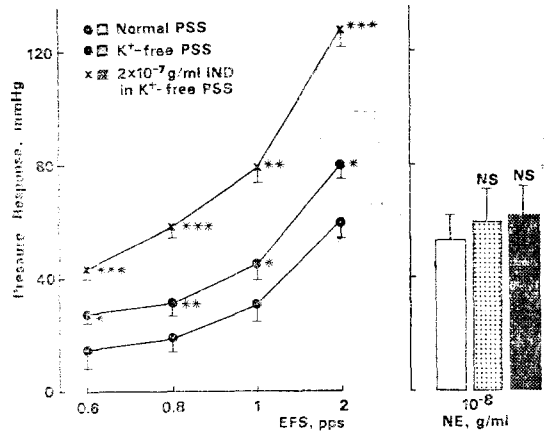


Fig. 9. Effect of K^+ -free PSS and K^+ -free PSS plus indomethacin on the responses to electrical stimulation (left column) and norepinephrine (right column). Asterisks(*, $p < 0.05$; **, $p < 0.025$; ***, $p < 0.001$) denote the significant difference from the response of normal PSS group. NS means no significance.

frequency에서 AA 전처치에 의하여 수축반응이 전반적으로 현저히 증가되었다(그림 4 및 5).

그러나 10^{-8} g/ml PGE₂나 PGF_{2α}를 전처치하는 비중독군이나 Cd 중독군에서 정도의 차이는 있으나 전 frequency에서 대조반응에 비하여 전기자극 반응이 모두 감소되었다(그림 6).

4) Indomethacin의 前處置 效果

2×10^{-7} g/ml indomethacin(IND)이 함유된 PSS를 30분간 관류하고 전기자극을 가하였을 때 비중독군혈관은 큰 차이를 보이지 아니하였으나 Cd 중독군에 있어서는 그림 4 및 7에서 보는 바와 같이 전기자극에 의한 압력반응이 전 frequency에서 월등히 증가되었다. 그리고 5×10^{-7} g/ml AA 및 2×10^{-7} g/ml IND로 전처치한 후에 전기자극을 하였다(그림 8). 이때는 역시 비중독군에서는 별다른 차이를 보여주지 아니하였고 Cd 중독군에서는 압력반응이 이들 약물의 전처치로 현저히 증가하였으나 IND 단독 전처치시와 비교하면 거의 비슷한 정도였다.

5) K⁺-free PSS 灌流 效果

비중독군을 PSS로 관류하였을 때는 전기자극반응

이 IND에 의하여 아무런 변동이 없었으나 K⁺-free PSS로 혈관 안팎을 30분간 관류하고 전기자극 및 norepinephrine의 반응을 관찰하고, 그후 K⁺-free PSS 조건하에서 2×10⁻⁷g/ml IND로 전처치하여 다시 관찰하였다.

그림 9에서 보는 바와같이 K⁺-free PSS를 처치시 전기자극 반응은 전 frequency에서 對應반응에 비하여 증가되었고 IND를 같이 전처치 하였을 때는 그 반응이 더욱 현저히 증가되었다. 그리고 norepinephrine에 대한 반응은 K⁺-free 단독 처치시 또는 K⁺-free PSS에 IND를 병용시 모두 norepinephrine에 대한 반응에는 큰 변동이 없었다.

考 案

Cd 投與에 依한 實驗的 高血壓 유발(Schroeder et al., 1966; 1968; Thind et al., 1970)뿐만 아니라 Cd에 폭로되는 사람들에 있어서도 高血壓이 유발된다는 역학적 보고가 있다. 최근 Carruthers 및 Smith(1979)는 아연광마율이 있는 Somerset 마을(英國)에서 Cd의 오염이 심한 사실과 관련하여 사망자 31名을 조사하였던 바 그중 23名에서 Cd 혈중농도가 높았고(10 nmol/l 이상) 그중 18名에서 신세뇨관의 손상 및 고혈압이 동반하였음을 확인하였다.

Porter 등(1974)은 動物에서 Cd에 依한 고혈압 발생은 Cd의 투여와 함께 환경적 인자나 또는 NaCl 함유食餌등 복합적인 요소가 수반해야 한다고 하였다. 이러한 점을 고려하여 이 實驗에서도 1% NaCl 함유 식수를 使用하였다.

Cd을 週 1回씩 4주 투여후 5주째 측정된 혈압은 Cd 중독군에서 Thind 등(1970)이 보고한 것처럼 현저하지는 아니하였으나 대조군에 비하여 유의한 증가를 나타내었다.

특히 Cd 중독으로 인하여 基底壓 및 말초저항이 증가되어 있었다. 抵抗의 증가는 血管筋의 구조적 변화, 筋性 緊張度, 擴張性기전의 弱화, 신경성 물질에 대한 감수성증가 및 혈관외적 요인등을 들수 있다.

사람의 본태성 고혈압 및 고혈압 흰쥐혈관에 있어서 血管의 緊張度 증가의 기전으로서는 神經性收縮, 저항성 혈관의 구조적 변동(medial thickening), 기능적 변화(Fink 및 Brody, 1979)등을 들고 있으나 단순히 한두가지로 설명하기는 어렵다고 생각된다.

血管에는 특히 PGs의 生合成(Terragno et al.,

1975; Moncada 및 Vane, 1979) 및 代謝(Wong et al., 1978)가 활발하고 특히 生物學的으로 強力한 prostacyclin과 thromboxane A₂가 生成되고 前者는 內皮細胞에서 生成되어 혈관확장을 조절하고 thromboxane A₂는 주로 혈소판에서 생성되고 수축작용을 하며(Bunting et al., 1976; Moncada et al., 1977; Hamberg et al., 1975; Needleman et al., 1976), PGE₂는 교감신경 말단에서 신경자극 전달물질의 유리를 調節하고 있음도(Hedqvist 및 Brundin, 1969; Hedqvist, 1970 a; 1970 b; 1973; Malik 및 McGiff, 1975; Malik et al., 1976)보고되고 있다.

한편 De La Lande 및 Rand(1965)는 토끼 이각중심동맥에 血管주위 전기자극을 加하든지 또는 norepinephrine을 투여하면 다른 혈관에 比하여 수축반응이 현저하고 균일한 반응을 나타냄으로 혈관반응을 관찰하는데는 적당하다고 하였다.

이 實驗에서 Cd 중독 혈관의 전기자극에 對한 반응도는 비중독군의 것에 比하여 현저히 억제되었고 外部에서 加한 norepinephrine에 대한 반응은 오히려 항진되었음은 혈관에 分布한 교감신경 지배에 있어서 변동이 초래되었음을 암시한다.

이 實驗에서 주요한 점은 Cd 중독군이나 非중독군에서 전기자극 반응이 PGE₂나 PGF_{2α}에 依하여는 감소되었음에도 불구하고 AA를 처치시는 非중독군은 반응이 억제되었고 Cd 중독군에서는 반응이 항진하였고 IND 처치시에는 非중독혈관에서는 영향을 미치지 아니하였음에도 Cd 중독혈관에서는 반응이 월등히 증가되었다.

興味있는 것은 非중독혈관이라도 관류액을 K⁺-free PSS로 대체한 후 IND를 첨가하면 전기자극반응이 현저히 증가하였다는 점이다. K⁺-free 조건하에서는 혈관근은 K⁺에 대한 막투과력이 감소하고(Axelsson et al., 1967) electrogenic Na⁺-pump가 억제됨으로써 막전위에는 탈분극이 일어나고, 細胞의 흥분성은 증대된다고 하고(Bolton, 1973; Casteels et al., 1971) 또 Bonaccorsi 등(1977)이 흰쥐 꼬리혈관에 K⁺-free 영양액을 처치하여 norepinephrine의 유리가 증가됨을 보고한 점을 참고로 하여 보면 아마도 IND의 作用에는 근세포막에 있어서 Na⁺-pump의 억제로 야기된 탈분극과 상호협동작용으로 norepinephrine 유리의 항진 또는 수축반응의 증가가 나타난 것이 아닌가 추측된다. 그렇게 볼때 Cd 중독혈관에서는 K⁺-free PSS 처치와 유사한 탈분극현상이 야기되었을 것으로 암시되는 바이다.

IND는 높은 농도에서 평활근에 대한 억제효과와 Ca^{++} -influx의 억제 내지는 세포내 구조물에 의한 Ca^{++} -uptake에 관계하고 특히 혈관평활근에 있어서 재분극을 촉진시키는 作用이 있으므로(Northover, 1971; 1973; 1975)보아 비록 IND처리에 의하여 PGs生成이 억제되고 norepinephrine의 유리가 증가된다고 하여도 IND 자체에 의한 억제효과로 미량의 norepinephrine 유리에 의한 기계적 수축반응이 현저히 나타나지 않을 가능성은 짐작되는 바이다.

PGE_2 나 $PGF_{2\alpha}$ 를 전처치한 후에 전기자극 반응이 양군에서 모두 억제되었음은 충분히 해석될 수 있으나 AA는 어떻게 Cd 중독군에서 전기자극에 대한 반응을 항진시켰을까? 洪등(1980)은 Cd 중독동물의 혈액에서 미세혈전형성이 증가하고 Cd 전처치 혈관이 혈소판응집을 증가시킴을 보고하면서 이는 prostacyclin生成의 억제와 thromboxane A_2 생성의 항진에 기인한다고 보고하였다. 그러나 thromboxane A_2 가 norepinephrine의 유리와 관련이 있는지는 아직 보고된 바가 없어서 이들 물질에 의하여 항진되었다고 단정하기는 어렵고 Cd 투여로 PGs 대사에 변동을 초래하였거나 또는 norepinephrine 유리에 관계하는 효소에 증급속중독을 야기하여 AA의 作用에 변화를 초래하였을 가능성도 암시된다. 그러나 이는 더 이상 언급하기가 어렵다.

이상의 結果로 보아 Cd 중독시 말초저항의 증가 및 동맥압의 상승과 혈관에 있어서 기능적 변동간에는 밀접한 관계가 있다고 암시되는 바이다.

이 실험에서는 PGs에 의한 조절기전의 변동을 검토하였으며 앞으로 이에 대한 더 많은 연구가 기대되는 바이다.

要 約

1) 카드뮴(Cd) 中毒家兔의 全身動脈血壓 및 耳殼血管의 末梢抵抗은 非중독 대조군에 比하여 增加되었다.

2) Cd 중독군 혈관의 전기자극 반응은 대조군혈관의 것에 比하여 현저히 減弱되어 있었다.

그러나 norepinephrine에 對하여는 前者에서 super-sensitivity를 나타내었다.

3) Arachidonate에 의하여 전기자극반응이 대조군 혈관에서는 억제되었으나 Cd 중독군에서는 증가되었다. 그리고 PGE_2 및 $PGF_{2\alpha}$ 에 의하여는 양군혈관 모두 반응이 억제되었다.

4. Indomethacin 전처치 혈관은 대조군에서는 영향

을 받지 않았으나 Cd 중독군은 월등히 증기되었다.

5) 非중독군 혈관을 PSS로 관류시는 전기자극반응이 영향을 받지 아니하였으나 K^+ -free PSS로 바꾸었을 때는 항진되었고 norepinephrine 반응은 변화가 없었다.

이상의 結果로 Cd 중독시 동맥압의 상승과 말초저항의 증가는 혈관운동의 조절기전에 변동이 초래되어 야기되었다고 생각된다.

參 考 文 獻

- 1) Axelsson, J., Wahlström, B., Johansson, B. and Jonsson, O.: *Influences of the ionic environment on spontaneous electrical and mechanical activity of the rat portal vein. Circ. Res.* 21:609, 1967.
- 2) Bolton, T.B.: *Effects of electrogenic sodium pumping on the membrane potential of longitudinal smooth muscle from terminal ileum of guinea pig. J. Physiol.(London)* 228:693, 1973.
- 3) Bonaccorsi, A., Hermsmeyer, K., Smith, C.B. and Bohr, D.F.: *Norepinephrine release in isolated arteries induced by K-free solution. Am. J. Physiol.* 232(2):H140, 1977.
- 4) Bunting, S., Gryglewski, R., Moncada, S. and Vane, J.R.: *Arterial walls generate from prostaglandin endoperoxides a substance (prostaglandin X) which relaxes strips of mesenteric and coeliac artery and inhibits platelet aggregation. Prostaglandins* 12:897, 1976.
- 5) Carruthers, M. and Smith, B.: *Evidence of cadmium toxicity in a population living in a zinc-mining area. Lancet* 1 (No. 8121): 845, 1979.
- 6) Casteels, R., Droegman, G. and Herdricks, H.: *Membrane potential of smooth muscle cells in K^+ -free solution. J. Physiol.(London)* 217:281, 1971.
- 7) De La Lande, I.S. and Rard, M.J.: *A simple isolated nerve-blood vessel preparation. Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 43:639, 1965.
- 8) Fink, G.D. and Brody, M.J.: *Renal vascular resistance and reactivity in the spontaneously*

- hypertensive rat. *Am. J. Physiol.* 237(2): F 128, 1979.
- 9) Hamberg, M., Svensson, J. and Samuelsson, B.: *Thromboxane, a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. Proc. Nat. Acad. Sci. (U.S.A.)* 72:2994, 1975.
- 10) Hedqvist, P. and Brundin, J.: *Inhibition by prostaglandin E₁ of noradrenaline release and of effector response to nerve stimulation in the cat spleen. Life Sciences* 8:389, 1969.
- 11) Hedqvist, P.: *Studies on the effect of prostaglandin E₁ and E₂ on the sympathetic neuro-muscular transmission in some animal tissues. Acta Physiol. Scand. Suppl.* 345:1, 1970a.
- 12) Hedqvist, P.: *Control by prostaglandin E₂ of sympathetic neurotransmission in the spleen. Life Sciences* 9:269, 1970b.
- 13) Hedqvist, P.: *Autonomic neurotransmission. In Prostaglandins, Ed. by Ramwell, P.W., Vol. 1, pp. 101, New York, Plenum Press, 1973.*
- 14) 홍기환, 임병용, 이원석: 카드뮴 중독동물의 순환 혈중 microthrombus index 와 혈소판 응집반응. 대한약리학잡지(초록) 16권, 1980.
- 15) Lener, J. and Musil, J.: *Cadmium influence on the excretion of sodium by kidneys. Experientia (Basel)* 27:902, 1971.
- 16) Malik, K.U. and McGiff, J.C.: *Modulation by prostaglandins of adrenergic transmission in the isolated perfused rabbit and rat kidney. Circ. Res.* 36:599, 1975.
- 17) Malik, K.U., Ryan, P. and McGiff, J.C.: *Modification by prostaglandin E₁ and E₂, indomethacin, and arachidonic acid of the vasoconstrictor responses of the isolated perfused rabbit and rat mesenteric arteries to adrenergic stimuli. Circ. Res.* 39:163, 1976.
- 18) Moncada, S., Higgs, E.H. and Vane, J. R.: *Human arterial and venous tissues generate prostacyclin (prostaglandin X), a potent inhibitor of platelet aggregation. The Lancet* 1:18, 1977.
- 19) Moncada, S. and Vane, J.R.: *Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A₂ and prostacyclin. Pharmacol. Rev.* 30:293, 1979.
- 20) Nechay, B. R. and Saunders, J. P.: *Inhibition of renal adenosine triphosphatase by cadmium. J. Pharmacol. Exp. Ther.* 200:623, 1977.
- 21) Needleman, P., Moncada, S., Bunting, S., Vane, J.R., Hamberg, M. and Samuelsson, B.: *Identification of an enzyme in platelet microsomes which generates thromboxane A₂ from prostaglandin endoperoxides. Nature(London)* 261:558, 1976.
- 22) Northover, B.J.: *Mechanism of the inhibitory action of indomethacin on smooth muscle. Br. J. Pharmacol.* 41:540, 1971.
- 23) Northover, B.J.: *Effect of anti-inflammatory drugs on the binding of calcium to cellular membrane in various human and guinea pig tissues. Br. J. Pharmacol.* 48:496, 1973.
- 24) Northover, B.J.: *Effect of anti-inflammatory drugs on the membrane potential of vascular endothelial cells in vitro. Br. J. Pharmacol.* 53:113, 1975.
- 25) Passow, H., Rothstein, A. and Clarkson, T.W.: *The general pharmacology of the heavy metals. Pharmacol. Rev.* 13:185, 1961.
- 26) Perry, H. M. Jr., Thind, G.S. and Perry, E. F.: *The biology of cadmium. Med. Clin. North Am.* 60:759, 1976.
- 27) Porter, M.C., Miya, T.S. and Bousquet, W.F.: *Cadmium: Inability to induce hypertension in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol.* 27:692, 1974.
- 28) Rifkin, R.J.: *In vitro inhibition of Na⁺-K⁺ and Mg²⁺ ATPase by mono, di and trivalent cations. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 120:802, 1965.
- 26) Schroeder, H.A., Kroll, S.S., Little, J.W. et al.: *Hypertension in rats from injection of cadmium. Arch. Environ. Health* 13:788, 1966.
- 30) Schroeder, H.A., Nason, A.P. and Mitchener, M.: *Action of a chelate of zinc on trace metals in hypertensive rats. Am. J. Physiol.* 214:796, 1968.
- 31) 손부홍: 카드뮴 중독 흰쥐 후지의 혈관 반응과 prostaglandins 관련 물질의 영향. 부산의대잡지

- 20:33, 1980.
- 32) Terragno, D.A., Crowshaw, K., Terragno, N. A., et al.: *Prostaglandin synthesis by bovine mesenteric arteries and veins. Circ. Res. 36 & 37(Suppl. I): 76, 1975.*
- 33) Thind, G.S., Karreman, G., Stephan, K.F. et al.: *Vascular reactivity and mechanical properties of normal and cadmium-hypertensive rabbits. J. Lab. Clin. Med. 76:560, 1970.*
- 34) Wong, P.Y.K., Terragno, D.A., Terragno, N.A., et al.: *Dual effects of bradykinin on prostaglandins metabolism: Relationship to the dissimilar vascular actions of kinins. Prostaglandins 13:1113, 1977. -Cited from Malik, K.U.: Prostaglandin-modulation of adrenergic nervous system. Fed. Proc. 37:203, 1978.*
-