

천마의 항경련작용기전 연구

허 근* · 이수진 · 신억섭 · 박종민¹

영남대학교 약학대학, ¹영남의료원 약제부

Effect of the Ether Fraction of *Gastrodia elata* Methanol Extract on the Pentylentetrazole-induced Seizures

Keun HUH*, Su-Jin YI, Uk-Seob SHIN and Jong-Min PARK¹

Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Yeungnam University, Gyongsan 712-749,

¹Department of Pharmacy, Yeungnam Medical Center, Taegu 705-035, Korea

(Received June 29, 1995; accepted September 5, 1995)

Abstract—*Gastrodia elata* is a medicinal plant which has been used as anticonvulsant in Korea, Japan and China. This study was conducted to examine the action mechanism of *Gastrodia elata* centering around the change of GABA and glutamic acid level in brain while observing the anticonvulsive effect in PTZ-induced seizure model. Seizures were reduced effectively by pretreatment of ether soluble part of methanol extract of *Gastrodia elata*. The pretreatment of ether soluble part inhibited not only the decrease of brain GABA level but also the increase of brain glutamic acid level observed in PTZ model of convulsive dose. Although there was not any change in glutamic acid level, the same development was also observed in the model of subconvulsive dose. From above results, it seems that the anticonvulsive component of *Gastrodia elata* is lipophilic, and its action mechanism is originated from both control action of GABA level and inhibition of glutaminergic neurotransmission.

Keywords □ *Gastrodia elata*, pentylentetrazole, GABA, glutamic acid, anticonvulsant

천마(*Gastrodia elata* Blume)는 난초과(*Orchidaceae*)에 속하는 다년생 초본 식물로 뿌리가 없고 엽록소를 많이 함유하고 있지 않은 특성을 지니고 있다(리, 1990). 이와같은 특성을 지니고 있는 식물이기 때문에 번식과 생장기간이 다른 녹색식물에 비해 장기간 요구되며 재배가 어려운 생약으로 알려져 있다. 천마의 근경을 말린 것을 약용으로 이용하고 있으며 의약고서인 신농본초경에는 상품으로 분류 기재되고 있다(오, 1986). 천마에 대한 성분연구는 지금까지 계속되고 있으며 gastrodin, 페놀성 화합물, 유기산, 당 및 β -sitosterol 등 몇 종류의 활성 물질이 분리(Taguchi 등, 1981)되어 있으나 미지의 분야가 상당히 남아있다. 한방에서는 오래전부터 여러 형태의 간질발작 치료목적으로 이용되어지고(마, 1989; 오, 1992; 허, 1976) 있으나 어떤 활성물질에 의해 또 어떤 작용기전을 통해 약리작용을 나타내는지를 충분히 설명하지 못하고 있다. 이 연구에서는 일반적으로 실험적

경련발작 유도물질로 널리 이용되어지고 있는 pentylentetrazole(PTZ)을 용량별로 투여하여 간질의 소발작 및 대발작 실험 모델을 만들고(Velisek 등, 1992) 이것을 대상으로 천마추출물의 여러분획을 실험동물에 투여하여 항경련효과를 나타내는 분획을 선정하고 약리작용기전을 추구하고자 하였다. 최근 간질치료제의 개발현황이 억제성 신경전달물질로 알려지고 있는 γ -aminobutyric acid (GABA)와 관련시켜 검토되어지고(Enna 등, 1980; Horton, 1984) 있는 현실임을 참조하여 천마의 항경련작용기전을 실험동물의 뇌조직 중에서 흥분성 신경전달물질로 작용하고 있는 glutamic acid와 억제성인 GABA의 함량변화를 연관지어 검토코자 하였다.

실험방법

시약

Pentylentetrazole (PTZ), γ -aminobutyric acid (GABA), L-glutamic acid, 2-aminoethylisothiuronium

* To whom correspondence should be addressed.

bromide (AET), bovine serum albumin (BSA) 등은 Sigma사의 제품을 사용하였으며, pyridoxal 5'-phosphate (PLP)는 Fluka사의 제품을 사용하였다. HPLC에 사용된 물과 methanol 및 ethanol은 Merck사의 제품을 사용하였다. 그외 실험에 사용되는 모든 시약과 용매는 특급 내지 일급품을 시중에서 구입하여 사용하였다.

천마 성분의 추출

실험에 사용한 천마는 시중에서 구입하여 사용하였다. 건조된 천마를 분말로 하여 1kg당 3l의 methanol을 가한 다음 60°C에서 8시간 간격으로 3회 반복추출하고 여과하여 methanol 분획을 얻고 농축하였다. 여기에 증류수를 가하여 완전히 현탁시킨후 현탁액에 ether 1l를 가하여 분별 깔대기에서 3회 분리하여 ether 분획을 얻었다. 남은 여액에 150 ml의 n-butanol을 가하고 분리하여 butanol 분획을 얻고 이 분획을 감압농축하였다. 각각의 농축한 분획을 1% carboxymethyl cellulose (CMC) 용액에 현탁하여 실험 동물에 경구 투여하였다.

동물 및 처치

본 대학 동물사에서 오전 7시에 점등되고 오후 7시에 소등되며 실내 온도가 22°C로 유지되는 일정한 조건으로 사육한, 외관상 건강한 100~150 g 내외의 Sprague-Dawley계의 rat를 사용하였다. 1% CMC 용액에 현탁시킨 천마 추출물을 kg당 50, 100, 250 및 500 mg의 용량으로 1일 1회 10일간 esophagus needle을 사용해 강제로 경구투여하였으며, 대조군은 같은 방법으로 1% CMC 용액을 경구 투여하였다.

경련유발 모델실험은 convulsive dose 투여의 경우에는 마지막 3일간 PTZ를 kg당 70 mg의 용량으로 피하 주사하여(Roussinov 등, 1976) 최종 투여 30분 후에 도살하였으며, subconvulsive dose 투여의 경우에는 kg당 25 mg의 용량을 같은 방법으로 8주간 피하 주사하였다 (Giorgi, 1991). 한편, 사망률(mortality)측정 실험은 kg당 PTZ 120 mg을 복강주사하여 1시간 동안의 사망률을 관찰하였다. 실험동물은 실험 전 24시간 동안 물만주고 금식시켰다.

항경련 작용 실험

천마 추출 분획을 실험동물에 투여한 후, PTZ 유발 경련에 대한 항경련 작용 실험을 실시하였다. PTZ 투

여후 30분 동안 경련 시작 시간(onset time), 경련 지속 시간(duration), 회복시간(recovery time) 등을 측정하였으며, 경련의 정도(degree of convulsion)를 0에서 5까지의 6단계로 나누어 구분하고 각 단계에 속하는 경련의 횟수와 곱을 모두 합산하여 다시 총 경련 횟수로 나눈 값을 얻어 경련의 강도 (severity)로 표시하였다.

① Onset time : the time when the first convulsion began after kindling

② Duration : Σ [the time each convulsion finished-the time each convulsion began] / total frequency of convulsion

③ Recovery time : the time paralysis of limbs finished after discharge

④ Severity : Σ [(Degree of convulsion) × (frequency of convulsion for each degree)] / total frequency of convulsion

뇌 조직 중의 GABA 및 glutamic acid 함량측정

뇌 조직 중의 GABA 및 glutamic acid 의 함량 측정은 Allen 등(1984)의 방법을 약간 변경하여 실시하였다. 뇌 조직을 1 mM aminoethyl isothiuronium bromide (AET)와 2 mM pyridoxal 5'-phosphate를 포함하는 0.3 M triethanolamine buffer (pH 6.8)로 10% 마쇄균질액을 제조한 다음 15,000×g에서 20분간 원심 분리하여 얻은 postmitochondria 분획을 일정량의 200 mM potassium phosphate buffer (pH 6.8)에 첨가한 후 빙냉의 ethanol로 제단백시켰다. 이것을 원심분리하여 얻은 상정액을 membrane filter (0.2 μm : 13 mm)를 사용하여 여과한 다음 여액 중에 함유된 GABA 및 glutamic acid의 함량을 Table II에 나타낸 조건하에서 고속 액체 크로마토그래프 (HPLC)를 이용하여 분리시킨 후 표준품의 유지 시간 (GABA : 11.3분, glutamic acid : 19.8분)과 비교, 확인하고 표준 검량선에 준해 그 함량을 산정하였다. GABA 및 glutamic acid의 함량은 조직 단백질 mg당 nmole로 나타내었다.

단백질의 정량

단백질의 정량은 Lowry 등(1951)의 방법에 준해 bovine serum albumin을 표준품으로 하여 실시하였다. 한편, 실험결과와 통계처리는 Student's t-test를 이용하여 계산하였다.

Table I. Classification of signs shown in each degree of convulsions

Degrees of convulsion	Signs
0	No signs
1	paralysis and fibrillations
2	rising forelimbs and convulsions
3	weak jerking
4	strong jerking and jumping, shouting
5	lasting of typical tonic-clonic seizure, expire

Table II. Conditions of HPLC for the determination of brain GABA and glutamic acid

Parameter	Conditions
Column	RP-C ₁₈ (150×4.0 mm I.D., 10 μm)
Flow rate	0.6 ml/min
Mobile phase	10 mM potassium acetate buffer (pH 6.5)-methanol
Gradient	methanol 20% → 70%/40 min
Attenuation	8
Detector	fluorescence detector (λ _{AC} : 340 nm, λ _{Em} : 450 nm)

실험결과

수 중 천마 추출 분획의 항경련 효과 비교

천마 methanol 추출물의 ether, methanol, n-butanol 분획을 각각 1% CMC 용액에 현탁하여 체중 1 kg당 50, 100, 250 및 500 mg의 용량을 1일 1회 10일 동안 실험 동물에 경구 투여하고, PTZ를 kg당 70 mg의 용량으로 실험 동물에 피하 주사하여 경련을 유발시켰을 때, 실험성적으로 기술하지는 않았지만 각각의 투여량이 50, 100 및 250 mg에서는 대조군과 별다른 변화가 관찰되지 않았다.

실험동물에 각각의 분획을 kg당 500 mg 용량씩 투여 하였을 때는 세가지 분획 모두 발작 시작 시간(onset time) 및 발작 지속 시간 (duration) 에는 별다른 영향이 없었으나, 회복 시간(recovery time)이 대조군에서는 35.0 분임에 비해, ether 분획 투여군은 20.5분, methanol 분획 투여군은 22.7분으로 유의성있게 감소되었다. 경련 강도 (severity) 역시 대조군에서는 4.3을 나타내는데 비해 ether 분획 투여군에서는 2.8을 기록해 유의성있는 감소를 보였다. 그러나, methanol 분획 투여군에서는 경련 강도가 3.4로 대조군에 비해 다소 감소하였지만, 유의성 있는 변화는 관찰되지 않았으며, 또한 n-Butanol 분획 투여군에서는 회복 시간과 경련 강도가 각각 30.2분과 3.9를 기록해 유의성있는 결과를 얻을 수 없었다(Table III참조).

PTZ 유도 사망율에 미치는 천마 ether 분획의 영향

천마의 ether 분획을 체중 kg당 500 mg의 용량으로

Table III. Effect of several fractions of *Gastrodia elata* methanol extract on PTZ-induced convulsion in rat

	Onset time (min)	Duration (min)	Recovery time (min)	Severity
Control	17.1± 1.5	1.1± 0.4	35.0± 4.3	4.3± 0.4
Ether	16.9± 1.2	0.8± 0.3	20.5± 3.2**	2.8± 0.3**
BuOH	17.0± 1.7	1.0± 0.4	30.2± 4.1	3.9± 0.3
MeOH	17.0± 1.5	0.8± 0.3	22.7± 3.7*	3.4± 0.4

Each fractions were administrated (500 mg/kg, p.o.) daily for 10 days to rat. PTZ (70 mg/kg) was injected subcutaneously. The procedure was described in the experimental methods. Values are means± SE for 30 animals. Significantly different from control. (*P<0.05, **P<0.01)

Table IV. Effect of ether fraction of *Gastrodia elata* methanol extract on the mortality induced by PTZ in rat

Treatment	Mortality (%)
PTZ	52.2± 7.1
Gastrodia+PTZ	34.3± 4.2*

Rats were injected pentylenetetrazole(120 mg/kg, i.p.) and observed for 1 hr. The procedure was described in the experimental methods. Values are means± SE for 30 animals. Significantly different from pentylenetetrazole (*P<0.05).

1일 1회 10일간 경구투여한 다음 체중 kg당 120 mg의 용량의 PTZ를 복강으로 투여하고, 한 시간 동안 사망율을 관찰한 성적을 Table IV에 나타내었다.

대조군의 사망율은 52.2%로 실험동물의 반 이상이 사망하는 결과를 나타내었으나, 천마 ether 분획을 전 처치한 군에서는 34.3%로 현저한 사망율의 감소를 관찰할 수 있었다.

뇌 중 GABA 및 glutamic acid 함량에 미치는 천마 ether분획의 영향

Convulsive dose의 PTZ 투여후 GABA 함량변화

천마의 ether 분획을 kg당 500 mg의 용량으로 1일 1회 10일 동안 경구 투여한 다음, PTZ로 경련을 유발시키고, 30분 후 도살하여 뇌 조직 중 GABA의 함량 변화를 Fig. 1에 나타내었다. 대조군의 GABA 함량이 단백질 mg당 2.10 nmole인데 비하여 PTZ 투여군은 1.36 nmole로 약 35% 감소하였고, 천마를 전처치한 군은 2.18 nmole로 PTZ 투여군에 비해 약 60% 증가하여 대조군의 수준으로 회복되고 있음을 관찰할 수 있었다.

Convulsive dose의 PTZ 투여후 glutamic acid 함량 변화

천마 ether 분획을 체중 kg당 500 mg의 용량으로 1일 1회 10일간 경구 투여한 다음 PTZ로 경련을 유발하고, 경련 중일때와 투여 45분 후에 각각 도살하여 뇌 조직 중 glutamic acid의 함량 변화를 관찰하여 Fig. 2에 나타내었다.

대조군의 glutamic acid 함량이 단백질 mg당 9.95

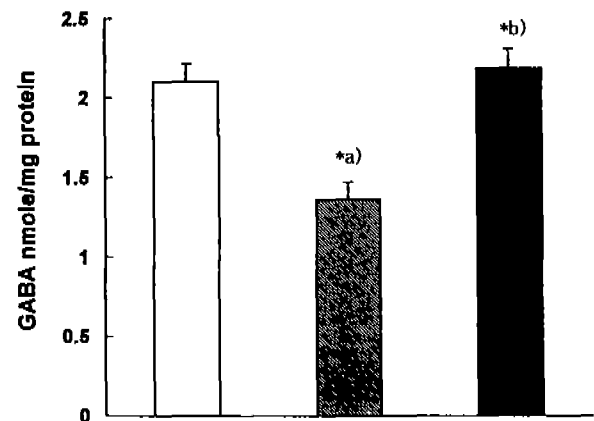


Fig. 1. Effect of pretreatment of ether fraction of *Gastrodia elata* methanol extract on the brain GABA level in convulsive dose of PTZ treated rat

Rats were administered ether fraction of *Gastrodia elata* methanol extract (500 mg/kg, p.o.) daily for 10 times, and decapitated 30 min after the last dose. The assay procedure was described in the experimental methods. Vertical bars are expressed as mean± SE with 15 animals in each group. *a): Significantly different from control, *b): Significantly different from PTZ(*P<0.05). □: control, ▨: PTZ, ■: Gastrodia+PTZ.

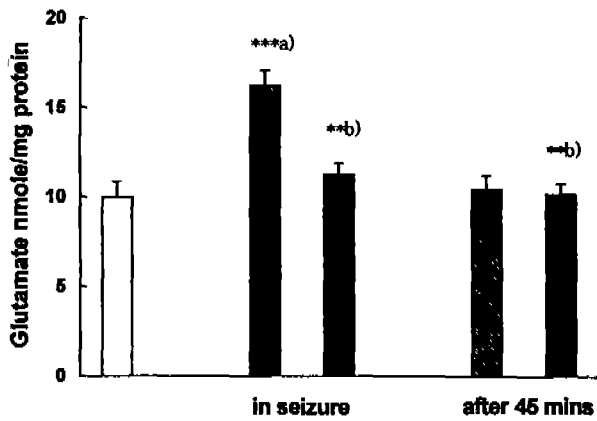


Fig. 2. Effect of pretreatment of ether fraction of *Gastrodia elata* methanol extract on the brain glutamic acid level in convulsive dose of PTZ treated rat. Rats were administered ether fraction of *Gastrodia elata* methanol extract (500 mg/kg, p.o.) daily for 10 times, and decapitated in seizing and 45 min after the last dose. The assay procedure was described in the experimental methods. Vertical bars are expressed as mean±SE with 15 animals in each group. ***a): Significantly different from control, **b): Significantly different from PTZ (**P<0.01, ***P<0.001). □: control, ▨: PTZ, ■: Gastrodia+PTZ.

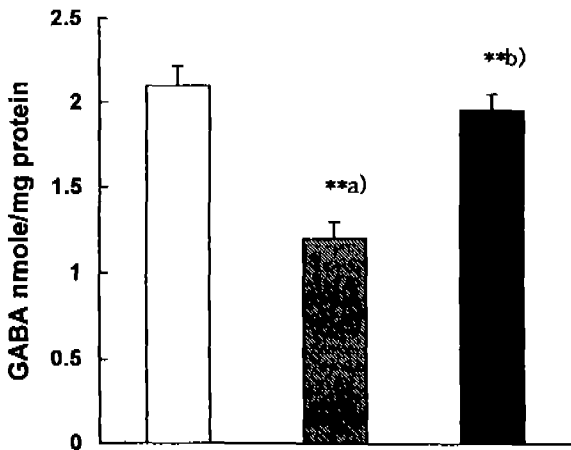


Fig. 3. Effect of pretreatment of ether fraction of *Gastrodia elata* methanol extract on the brain GABA level in subconvulsive dose of PTZ treated rat. Rats were administered ether fraction of *Gastrodia elata* methanol extract (500 mg/kg, p.o.) daily for 10 times, and injected PTZ (25 mg/kg, s.c.) for 8 weeks, and decapitated 30 min after the last dose. The assay procedure was described in the experimental methods. Vertical bars are expressed as mean±SE with 15 animals in each group. **a): Significantly different from control, **b): Significantly different from PTZ (**P<0.01). □: control, ▨: PTZ, ■: Gastrodia+PTZ.

nmole인데 비하여, PTZ 처치군은 경련 중에는 16.20 nmole로서 약 63%의 현저한 증가를 보였고, 투여 45분 후에는 10.42 nmole로 현저하게 감소하였다. 천마 ether 분획 전처치군은 경련 중에는 11.22 nmole로 PTZ 단독

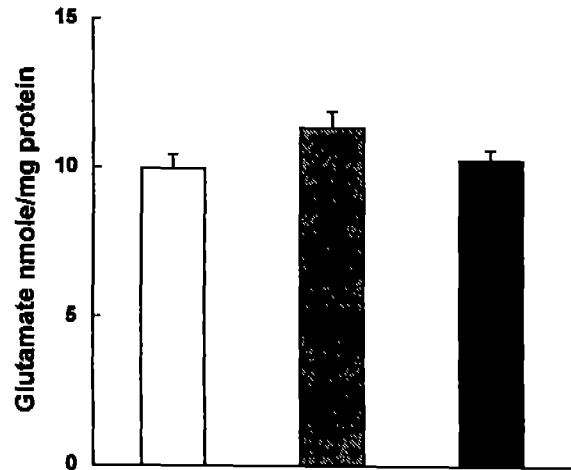


Fig. 4. Effect of pretreatment of ether fraction of *Gastrodia elata* methanol extract on the brain glutamic acid level in subconvulsive dose of PTZ treated rat. Rats were administered ether fraction of *Gastrodia elata* methanol extract (500 mg/kg, p.o.) daily for 10 times, and injected PTZ (25 mg/kg, s.c.) for 8 weeks, and decapitated 30 min after the last dose. The assay procedure was described in the experimental methods. Vertical bars are expressed as mean±SE with 15 animals in each group. □: control, ▨: PTZ, ■: Gastrodia+PTZ.

투여군에 비해 약 30% 감소하였으나, 투여 45분 후에는 10.14 nmole로 큰 변화가 없었다.

Subconvulsive dose의 PTZ 투여후 GABA 함량변화

천마 ether 분획을 체중 kg당 500 mg의 용량으로 1일 1회 10일간 경구 투여한 다음 PTZ를 8주간 주사하고, 도살하여 뇌 조직 중 GABA의 함량 변화를 관찰한 것이 Fig. 3이다.

대조군의 GABA 함량이 단백질 mg당 2.10 nmole인데 비하여 PTZ 투여군은 1.20 nmole로 약 45% 감소하였고, 천마 ether 분획을 전처치한 군은 1.96 nmole로 PTZ 투여군에 비해 65% 증가하였다.

Subconvulsive dose의 PTZ 투여후 glutamic acid 함량변화

천마 ether 분획을 체중 kg당 500 mg의 용량으로 1일 1회 10일간 경구 투여한 다음 PTZ를 8주간 주사하고, 도살하여 뇌 조직 중 glutamic acid의 함량 변화를 측정하는 것이 Fig. 4이다.

대조군의 glutamic acid 함량이 단백질 mg당 9.95 nmole인데 비하여, PTZ 단독 처치군은 11.35 nmole로 다소 증가하는 경향을 보이며, ether 분획 전처치군은 10.26 nmole로 다소 감소하는 경향을 보이지만 세군 사이의 유의성있는 차이는 볼 수 없었다.

고 찰

천마는 한방에서 간질의 치료약으로 널리 사용되고

있는 약용 식물이지만, 아직 그 작용 기전에 대해서는 알려진 바가 없다. 그러므로, 천마의 항경련 작용 기전을 중추신경계의 신경 전달 물질로 이용되는 아미노산의 뇌 조직 농도와 관련시켜 구명하고자 하였다.

먼저 천마의 분획을 methanol로 추출한 후, 몇 가지 유기 용매로 분획하여 실험동물에 경구 투여하고, 각 분획이 PTZ에 의해 유도되는 경련 발작에 미치는 영향을 검토하였을 때, ether 분획 투여군에서 경련 발작 상태가 현저하게 경감되는 것이 관찰되었다. PTZ는 중추 신경 흥분제로, chloride 이온 전도에 미치는 GABA의 작용을 저해하는 것으로 보고되어 있으나, 자세한 저해 기전은 알려지지 않고 있으며, 현재 간질 발작을 유도하는 실험모델 물질로서의 용도뿐만 아니라 주로 사용되고 있는 약물이다(Bitcher 등, 1962; Hildebrandt, 1926; Swinyard, 1969).

Ether 분획을 전처치한 실험동물에 convulsive dose의 PTZ를 투여하고 뇌 중 GABA 함량의 변화를 관찰하였을 때, 대조군에 비해 PTZ 단독 투여군에서는 GABA의 함량이 현저하게 감소하였으나, 천마 ether 분획을 전처치한 군에서는 이러한 GABA 함량의 감소 현상이 현저히 억제되어 대조군의 수준으로 나타남을 알 수 있었다. 한편, PTZ에 의해 유도되는 경련 발작 상태에서 뇌 중의 glutamic acid 함량 변화를 검토하였을 때, 현저한 함량 증가 현상을 관찰할 수 있었으며, 이러한 현상은 천마 ether 분획의 전처치에 의해 그 정도가 감소되었다. 그러므로, PTZ에 의해 유발되는 경련 발작상태가 뇌 중 glutamic acid의 함량과 무관하지 않을 것임을 생각할 수 있었다. 간질발작 상태의 잠재성 내지는 소발작 모델실험으로 subconvulsive dose의 PTZ를 장기간 처치한 실험동물은 자연 상태에서는 발작을 일으키지 않으나, 섬광이나 강한 소리 등에 매우 민감하고 불안해하며, 이같은 자극을 주었을 때는 발작을 일으키는 경우도 발생하는 등 소발작형과 유사한 간질의 소인을 갖고 있는 것으로 생각되어지고 있다. 천마 ether 분획을 전처치한 다음 PTZ를 장기간 투여하였을 때, 경련이 유발되지 않는 경우에도, 대조군에 비하여 GABA의 함량이 현저하게 감소되어 있음을 관찰할 수 있었는데, 이와 같은 현상은 천마 ether 분획의 전처치군에서는 억제되어 대조군의 수준과 유사한 함량으로 증가되어짐이 관찰되었다. 반면, 뇌 중 glutamic acid의 함량은 PTZ 단독 투여군에서 다소 증가하는 경향이지만, 천마 ether 분획의 전처치에 의해 별다른 변화를 보이지 않았다. 이러한 현상은 PTZ subconvulsive dose에 의해 유발되는 과민 상태가 뇌 중 GABA 함량의 감소와 연관이 있음을 나타낸다.

이상의 실험 성적들을 정리하면 일반적으로 PTZ convulsive dose의 투여로 유발되는 경련 발작 현상은, 뇌 중 GABA 농도의 감소 및 glutamic acid의 함량 증가 현상과 관련이 있을 것으로 생각된다. 한편, PTZ subcon-

vulsive dose의 만성 투여로 인해 일어나는 과민 현상도 뇌 중 GABA 함량의 감소와 관계있을 것으로 생각되며, PTZ의 투여로 인해 유발되는 이러한 현상들은 천마 ether 분획을 전처치하므로써 정상 수준으로 조절되는 것으로 보아, 천마 ether 분획의 항경련 작용은 뇌 중 GABA 함량의 증가 및 glutamic acid의 함량 감소 등의 조절기능에 기인되어 나타나고 있는 것으로 생각할 수 있다. 특히 뇌 조직중 억제성 신경전달 물질인 GABA 농도의 감소를 저지하는 작용때문에 나타날 것으로 생각된다. 더욱이 천마중에는 GABA분해효소인 GABA transaminase의 활성을 억제하는 작용을 갖는 성분이 존재하고 있음을 확인하였으므로(Huh, 1995) 천마는 뇌 조직중의 GABA의 농도 감소 현상을 억제하여 GABA의 적정농도를 보존하는 작용기전에 의해서 항경련효과를 나타낼 것으로 사료된다.

감사의 말씀

본 연구는 1993년도 과학기술처 신의약 개발 연구비 지원에 의해서 수행되었습니다. 이에 감사드립니다.

참고문헌

- Allen, I. C. and Griffiths, R. (1984). Reversed-phase high performance liquid chromatographic method for determination of brain glutamate decarboxylase suitable for use in kinetic studies. *J. Chromatography* **336**, 385-391.
- Bitcher, R. P., Kanai, T. and Wang, S. C. (1962). Intravenous, cortical and intraventricular dose-effect relationship of pentylenetetrazole, picrotoxin and deslanoside in dogs. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **14**, 256-267.
- Enna, S. J., Maggi, A., Worms, P. and Lloyd, K. G. (1980). Mucimol: brain penetration and anticonvulsant potency following GABA-T inhibition. *Brain. Res. Bull.* **5**(Suppl. 2), 461-464.
- Giorgi, O., Orlandi, M. and Lecca, D. (1991). MK-801 prevents chemical kindling induced by pentylenetetrazole in rats. *Eur. J. Pharmacol.* **193**(3), 363-365.
- Hildebrandt, F. (1926). Pentamethylenetetrazole (Cordiazol). *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **116**, 100-109.
- Horton, R. W. (1984). GABA, epilepsy and anticonvulsant drugs. In Trimble, M. and Reynolds, E. H. (eds.) What is epilepsy? Churchill Livingstone, Edinburgh, pp.281-292.
- Huh, K. (1995). in preparation.
- Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J. (1951). Protein measurement with folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* **193**, 265-275.
- Roussinov, K. S., Lazarova, M. B. and Atabassova, S. S. (1976). On certain relationships between gamma-aminobutyric acid (GABA) and adrenergic mechanisms in convulsive-seizure reaction. *Acta Physiol. Pharmacol. Bulg.* **2**(3), 69-76.
- Swinyard, E. A. (1969). Laboratory evaluation of antiepileptic drugs. *Epilepsia*, **10**, 107-119.

- Taguchi, H., Yoshioka, I., Yamasaki, K. and Kim, I. H. (1981). Studies on the constituents of *Gastrodia elata* Blume. *Chem. Pharm. Bull.* **29**(1), 55-62.
- Velisek, L., Kubova, H., Pohl, M., Stankova, L., Mares, P. and Schickerova, R. (1992). Pentylentetrazole-induced seizures in rats: An ontogenetic study. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* **346**(5), 588-591.
- 리영명 (1990). 동의학 사전, 서울, 삼문당, pp. 814.
- 馬興民 (1989). 實用名貴中藥材, 天則出版社, pp. 54-60.
- 吳儀洛 (1992). 本草從身, 서울, 행림출판, pp. 212.
- 吳普 (1986). 神農本草經, 북경, 인민위생출판사, pp. 200-201.
- 許俊 (1976). 東醫寶鑑, 서울, 남산당, pp. 99, 374-378, 637-643, 730.