

三生飲이 實驗動物의 心血管系 및 血流障碍改善에 미치는 效果

全熙浚·崔哲源·申善濤·成疆慶·文炳淳*

ABSTRACT

Effects of *Samsaengyeum* on the Cardiovascular System in the Experimental Animal

Heui-Jun Jeon, O.M.D., Cheol-Won Choi O.M.D., Sun-Ho Sin O.M.D.,
Gang-Kyung Sung, O.M.D., Ph.D., Byung-Sun Mun O.M.D., Ph.D.
Dept. of Oriental Medicine Graduate School of Won Kwang University

The present experiments were desinged to investigate the effects of Samsaengyeum water extracts on the Cardiovascular System in the Experimental Animals. Thus, the changes of blood pressure and heart rate were measured after oral administration.

Measurment of Mortality rate was observed for measuring the effect of Samsaengyeum water extract. Samsaengyeum water extract against pulmonary thromboembolism induced by collagen the mixture(0.1mℓ/10g, 2mg/kg B.W) plus serotonin(5mg/kg B.W) in mouse.

The effect of Samsaengyeum water extract was examined by observing the change of collagen-induced platelet aggregation, coagulation activity, ex vivo and in vitro fibrinolytic

* 圓光大學校 韓醫科大學院 循環器內科學 教室

activity of euglobulin fraction in rats.

The results were summarized as followings.

1. Samsaengyeum dropped the blood pressure in spontaneous hypertensive rat.
2. The drug increased the auricular blood flow in rabbit.
3. The drug relaxed the artery contraction by pretreated norepinephrine in rat.
4. The drug inhibited the death rate of mouse which was led to thromboembolism by serotonin and collagen.
5. The drug inhibited the platelet aggregation in rat.
6. The drug prolonged the prothrombin time and activated partial thromboplastin time on the test of plasma coagulation factor activity in rat, but was not valuable.
7. The drug reduced the fibrinogen lyses time and increased the lyses area of rat.
8. Samsaengyeum reduced fibrinogen lyses time of rat in vitro assay.

According to the above mentioned results, Samsaengyeum increased the blood flow and dropped the blood pressure by the dilation of blood vessel. And the drug inhibited the platelet aggregation.

Key word : samsaengyeum, cardiovascular system, blood pressure.

I. 緒 論

三生飲은 陳師文의 《太平惠民和劑局方》¹⁾에 最初로 記載된 以來로 痰塞昏仆不省, 脈沈無熱者에 活用되어 卒中風을 治療하는데 使用되어온 處方이다^{1~11)}.

中風은 卒中이라고도 하며 대부분 情志鬱怒, 飲食不節, 勞思過度, 氣候變化 등으로 因하여 陰陽이 失調되고 臟腑의 氣가 기울어지고 氣血이 錯亂된 所致로 發病한다¹⁰⁾. 또 中風은 病의 輕重에 따라서 中經絡, 中臟腑로 分類하는데 突然昏倒, 人事不省, 半身不遂, 言語蹇澁, 口眼喎斜 등은 中臟腑의 範疇에 屬한다. 中臟腑는 크게 閉證과 脫證으로 나뉘어 지는데 閉證에는 陽閉와 陰閉의 區別이 있어서 陽閉證에는 辛涼開竅, 清肝熄風하고, 陰閉證에는 辛溫開竅, 除痰熄風하며, 脫證에는 回陽固脫하는 治法이 應用되고 있다^{12~14)}.

痰은 各種 疾病의 病理的 副産物 또는 疾病原因으로 氣를 따라서 昇降하여 이르지 않는 곳이 없으며^{12~14)}, 風, 火, 虛, 瘀血 등과 함께 卒中風의 重要한 發病要因중의 하나로 看做되고 있다¹²⁾. 痰은 크게 肺, 脾, 腎과 密接한 關係를 가지는 것으로 六淫病邪가 肺를 犯하여 宣散肅降이 失調되거나, 脾陽이 虛弱하여 運輸機能이 低下되어 水濕이 停聚되거나, 腎의 氣化機能의 低下에 의하여 津液의 生化, 輸布, 排泄의 障礙로 因하여 生成된다^{12~14)}.

三生飲은 南星, 川烏, 附子, 木香, 生薑으로 構成되어 있는 處方이다^{1~11)}. 南星은 燥濕化痰, 祛風解痙하고, 川烏는 祛風濕, 散寒止痛하고, 附子는 回陽救逆, 補火助陽, 溫中止痛, 逐風寒濕邪하고, 木香은 行氣止痛, 健脾消食, 止痢하고, 生薑은 發汗解表, 溫中止痛, 溫肺止咳하는 效能이 있으므로 本方은 祛風, 順氣, 溫中, 祛痰하여 卒中風에 使用되어온 處方이다^{15~17)}.

近來 韓醫學에서는 金의 “金鈴子散이 心血管系에 미치는 影響”等 心血管系에 關한 研究가 活潑히 進行되고 있으나^{21~28)} 三生飲에 對한 研究는 아직 찾아 볼 수 없었으며, 本方의 方義 및 構成藥物로 보아 心血管系에 有效하게 作用할 것으로 思料된다^{21~28)}.

이에 著者는 三生飲이 高脂血症 外에 心血管系에 미치는 影響을 實驗的으로 糾明하기 위하여 自發性 高血壓白鼠에 本方을 經口投與하여 血壓 및 心博數의 變化를 測定하였으며, 白鼠 動脈의 收縮과 弛緩作用에 미치는 效果를 觀察하였다. 또 血栓性塞栓症을 誘發시킨 mouse의 死亡率變化를 관찰하였다. 그리고 纖維素 溶解活性化度를 觀察하여 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 材料 및 方法

1. 材料

(1) 動物

體重 250g 內外의 Sprague-Dawley系 雌性白鼠, 自發性高血壓白鼠(SHR) 및 30g 內外의 Balb/C 雄性 Mouse와 albino rabbit를 一般配合飼料(三養飼料 : 조단백질 22.1% 以上, 조지방

3.5% 以上, 조섬유 5.0% 以下, 조희분 8.0% 以下, 칼슘 0.6% 以上, 인 0.4% 以上)로 1週間 以上 飼育한 후 實驗室 環境에 適應시켜 實驗에 利用하였다. 實驗期間동안 물과 基本配合 食餌는 자유롭게 먹을 수 있도록 하였다.

(2) 藥材

實驗에 使用한 三生飲의 處方 構成은 東醫寶鑑²⁾에 準하였으며, 使用한 藥材는 圓光大學校 附屬韓方病院에서 購入한 後 精選하여 使用하였고, 그 內容과 分量은 다음과 같다.

2. 方法

1) 檢液의 調劑

三生飲 10貼 分量인 200g을 蒸溜水 2,000ml와 함께 환저플라스크에 넣고 冷却器를 附着하여 2時間 동안 加熱하여 煎湯한 後 冷却시킨다. 3,000rpm에서 20分間 遠心分離하여 上清液을 取한 후 濾過布와 濾過紙로 濾過한 濾液을 減壓回轉蒸發機를 利用하여 65℃에서 減壓濃縮한 다음 50℃의 減壓乾燥器에서 完全히 乾燥하여 三生飲 乾燥엑기스 36g(收率 18.0%)을 얻었

Prescription of Samsaengyeum

韓藥名	生藥名	重量
南星	Rhizoma arisaematis	8g
川烏	Radix aconiti	4g
附子	Radix aconiti	4g
木香	Radix saussurea	2g
生薑	Rhizoma zingiberis	4g
總計(Total amount)		22g

다. 乾燥한 엑기스는 粉末로 만들어 蒸溜水로 稀釋하여 遠心分離하고 取한 上清液을 濾過하여 檢液으로 使用하였다.

2) 心血管系에 미치는 影響

(1) 自發性高血壓白鼠(SHR)의 血壓 및 心搏數에 對한 作用

白鼠 6마리를 1群으로 하여 自動血壓測定器를 利用하여 非管血的으로 血壓 및 心搏數를 測定하였다. 卽 白鼠를 37℃의 豫備保溫器에서 10分間 放置한 後 白鼠의 尾動脈血壓를 測定하여, 安定된 心搏動과 血壓를 維持하는 것만을 選擇하여 使用하였다. 血壓 및 心搏數를 1回 測定하고 三生飲 乾燥엑기스를 50·100·200mg/100g B.W. 씩 各各 經口投與한 後 30分과 60分 間隔으로 心搏數와 血壓를 4回 以上 測定하였다. 比較藥物로서 hydralazine hydrochloride 10mg/kg 을 尾靜脈에 注射하여 比較觀察하였다(35~37).

(2) 家兔의 剔出耳殼血管灌流에 對한 作用

Kraukow-Pissemski의 方法을 變形하여 sodium phenobarbital (50mg/kg)로 麻醉시킨 後 耳動脈周圍의 털을 깎고 耳動脈을 露出시켜 polyethylene cannula를 插入하고 結찰한 後 Ringer液이 들어 있는 marriott병에 連結하고, 耳殼靜脈에 polyethylene cannula를 插入한 다음 點滴을 잘 觀察할 수 있도록 tube에 固定한 다음 귀의 밑 部分을 切斷하여 剔出한다. 耳殼動脈을 灌流하여 耳殼靜脈으로 流出하는 Ringer液의 點滴數를 觀察하는데, 每 分當 流出하는 Ringer液의 點滴이 35~40drops가 되면 檢液을 cannula에 連結된 고무관에 注射하여 檢液의 作用을 觀察하였다. 比較藥物로는 acetylcholine chloride를 使用하였다(40~42).

(3) 白鼠의 尾動脈에 對한 作用

三生飲 乾燥엑기스의 白鼠의 꼬리에서 分離한 動脈에 미치는 影響을 Nicholas等의 모델을 利

用하여 實驗하였다. 三生飲 乾燥엑기스를 10 μ g/ml, 20 μ g/ml의 濃度로 organ bath에 添加하여 白鼠 尾動脈의 收縮과 弛緩作用에 미치는 效果를 觀察하였다. 三生飲의 濃度增加에 따른 動脈의 直接的인 反應과 norepinephrine에 對한 濃度收縮反應曲線에 미치는 三生飲의 一定한 效果를 觀察하였다. 選擇적인 α 1-adrenoceptor antagonist 인 prazosine hydrochloride를 比較藥物로 使用하였다⁴³⁻⁴⁵.

3) 抗血栓作用

(1) Mouse 死亡率沮害效果

30g 內외의 Balb/C Mouse를 實驗開始 前날 하루밤 絶食시킨 後 急性肺性血栓症(acute pulmonary thromboembolism)을 誘發하기 위하여 collagen (20 μ g/10g B.W.)과 serotonin(50 μ g/10g B.W.)의 混合液(100 μ l/10g B.W.)을 尾靜脈에 빠르게 注射하였다. Mouse의 死亡은 collagen(20 μ g/10g B.W.)과 serotonin(50 μ g/10g B.W.)의 混合液(100 μ l/10g B.W.)을 尾靜脈에 注射한 後 10分間에 決定하였다. collagen(20 μ g/10g B.W.)과 serotonin (50 μ g/10g B.W.)의 混合液을 注射하기 2·6 時間 前에 2회에 걸쳐 三生飲 乾燥엑기스 50·100·200mg/kg B.W. 씩을 各各 經口投與하였으며, 對照群은 同量의 生理食鹽水를 投與하였으며 藥物對照群으로 cyproheptadine(ED50 = 0.1mg/kg B.W.)을 collagen(10 μ g/20g B.W.)과 serotonin (50 μ g/10g B.W.)의 混合液을 注射하기 1時間 前에 經口投與하였다. 結果는 Mouse의 死亡數와 百分率로 表示하였다. 死亡率(%)은 아래의 等式에 의하여 救하였다^{42, 44-46}.

$$\text{死亡率} = \frac{\text{No. of dead mice} \times 100}{\text{No. of treated mice} \times \text{CD}}$$

$$\text{CD} = \frac{\text{No. of dead mice in control Group}}{\text{No. of mice in control Group}}$$

(2) 血小板凝集抑制作用과 血漿凝固因子活性에 미치는 影響

250g內외의 Sprague-Dawley系의 rat를 實驗開始 전날 하루밤 絶食시킨 後 使用하였다. 實驗開始 2時間 前에 三生飲 乾燥엑기스를 蒸溜水에 稀釋하여 經口投與하고, 藥物對照群으로 實驗開始 1時間 前에 aspirin, 3時間 前에 ticlopidine hydrochloride를 經口投與하였다. sodium phenobarbital(36mg/kg)로 麻醉시킨 後 正中線 開腹術을 施行하고, 3.8% sodium citrate溶液을 含有한(血液의 1/10) 琉璃注射器로 rat의 腹部大動脈에서 採血하였다. 200g에서 10分間 遠心分離하여 上清液을 取해서 platelet rich plasma (PRP)로 利用하였다. platelet poor plasma(PPP)는 남은 血液을 1500g에서 15分間 遠心分離하여 얻었다. 血小板凝集의 測定은 Born의 比濁測定法을 利用하였다. 250 μ l의 PRP(platelet rich plasma)에 5 μ l의 凝集因子를 添加하여 測定하였다⁴⁹⁻⁵¹.

血漿凝固因子活性의 測定을 爲하여 血小板凝集抑制 實驗에서와 같이 準備된 PPP를 使用하였으며, 血小板凝集度를 測定하는 方法과 同一하게 施行하였다. prothrombin time(PT)과 activated partial thromboplastin time(APTT)은 COBAS FIBRO(ROCH E)와 thromboplastin kit(American Dade)를 使用하여 自動測定하였다⁵²⁻⁵⁴.

4) 纖維素溶解活性度

(1) ex vivo assay

250g內외의 Sprague-Dawley系의 rat를 實驗開始 전날 하루밤 絶食시킨 後 使用하였다. 實驗開始 2 時間前에 三生飲 乾燥엑기스를 蒸溜水에 稀釋하여 經口投與하였다. sodium phenobarbital(36mg/kg)로 麻醉시킨 後 正中線 開腹術을 施行하고, 3.8% sodium citrate溶液을 含有한(血液의 1/10) 琉璃注射器로 rat의 腹部大動脈에서 採血하였다. 血漿을 얻기 위하여 1500g에서 10分間 遠心分離하였다. 血漿 0.5ml에 0.3mM

acetic acid를 4.5ml를 加하여 4℃에서 1時間 동안 放置하였다. 酸性化한 血漿을 遠心分離한 後 euglobulin solution을 얻기위하여 沈澱物을 100mM phosphate buffer(pH 7.4) 0.5ml에 溶解하였다. 이 溶液 0.4ml에 50IU/ml thrombin 80 μ l를 加한 다음 fibrin clotlysis recorder를 利用하여 clot lysis time(ECLT)을 測定하였다. 또한 纖維素평판위의 溶解面積을 計算하여 纖維素 溶解度를 測定하였다. 0.6%의 사람 fibrinogen 溶液을 10ml를 plastic plate위에서 thrombin 5IU/ml로 凝固시켰다. euglobulin 溶液 25 μ l를 각 plate에 seeding하고 37℃에서 18時間 incubation 한 다음 各各의 溶解 面積을 測定하였다⁵⁵⁻⁵⁷.

(2) in vitro assay

sodium phenobarbital (36mg/kg)로 麻醉시킨 後 正中線 開腹術을 施行하고, 3.8% sodium citrate溶液을 含有한(血液의 1/10) 琉璃注射器로 rat의 腹部大動脈에서 採血하였다. 血液 1.35ml에 三生飲 乾燥엑기스 稀釋液 0.15 ml를 加하여 37℃에서 5分間 incubation하였다. 血漿을 얻기 위하여 1500g에서 10分間 遠心分離한 다음 上記의 方法으로 euglobulin 分割을 얻은 다음 ECLT를 測定하였다⁴⁵⁻⁴⁷.

5) 統計處理

實驗結果의 統計處理는 Mac Stat View TM+512를 利用하여 unpaired t-test에 準하여 處理하였고, 實驗值의 表現은 Mean \pm SE으로 하였으며, p-value가 最大值 0.05(p<0.05)以下인 境遇를 有意한 것으로 判定하였다.

III. 實驗成績

1. 心血管系에 미치는 影響

1) 自發性高血壓白鼠(SHR)의 血壓 및 心搏數에 미치는 影響

三生飲을 處理하지 않은 對照群에서는 157mm Hg

Table I. Effect of Samsaengyeum extract on the change of blood pressure after oral administration of SSY extract in spontaneous hypertensive rat according to time course

Groups	Blood Pressure (mmHg)			
	0	30	90	150(min)
CONT	158.8±4.3	159.7±6.1	156.4±4.3	155.1±5.2
SSY I	159.1±5.3	155.1±4.3	144.1±4.7	138.1±4.5
SSY II	158.8±5.1	149.9±5.1	141.2±4.2	140.1±5.2
SSY III	157.1±5.3	136.3±3.3**	132.1±3.86*	134.6±4.3*
H-HCl	159.7±6.3	112.1±5.8	82.1±6.2	92.1±8.3

CONT : control group treated with saline as a vehicle

SSY I : 50mg/kg B.W. of Samsaengyeum extract orally treated group

SSY II : 100mg/kg B.W. of Samsaengyeum extract orally treated group

SSY III : 200mg/kg B.W. of Samsaengyeum extract orally treated group

H-HCl: 10mg/kg B.W. of hydralazine hydrochloride I.V.treated group

The number in parenthesis means No. of animals used in experiments. The data are shown as mean±SEM. The statistic analysis between vehicle control group and treated groups was performed by student's t-test. Asterisks denote significance levels of differences between contral group and treated groups : * P<0.05, ** P<0.01.

Table II. Effect of Samsaengyeum extract on the change of heart rate after oral administration of SSY extract in spontaneous hypertensive rat according to time course

Groups	Heart Rate (beats/min)			
	0	30	90	150(min)
CONT	431±10.8	441±12.6	446±11.2	441± 9.3
SSY I	432±12.1	433±11.3	432±13.8	438±15.9
SSY II	431±10.9	438±12.3	435±10.8	438±15.6
SSY III	433±12.4	436±13.2	434±11.4	435±14.6
H-HCl	432±12.1	487±13.7	473±15.2	462±12.1

CONT : control group treated with saline as a vehicle

SSY I : 50mg/kg B.W. of Samsaengyeum extract orally treated group

SSY II : 100mg/kg B.W. of Samsaengyeum extract orally treated group

SSY III : 200mg/kg B.W. of Samsaengyeum extract orally treated group

H-HCl: 10mg/kg B.W. of hydralazine hydrochloride I.V.treated group

The number in parenthesis means No. of animals used in experiments. The data are shown as mean±SEM. The statistic analysis between vehicle control group and treated groups was performed by student's t-test. Asterisks denote significance levels of differences between contral group and treated groups : * P<0.05, ** P<0.01.

内外의 高血壓 狀態를 維持하였으나 三生飲 乾燥액기스 50mg/kg를 經口投與한 SSY I 群에서는 投與後 30분에 155.1±6.1으로 降下하였고, 90分에는 144.1±4.7으로 떨어졌으며, 150分 後에는 138.1±4.5로 下降하였다. 100mg/kg를 經口投與한 SSY II 群에서도 類似한 樣相을 나타냈으며 對照群에 比하여 時間 經過別로 有意性은 認定되지 않았다. 200mg/kg를 經口投與한 SSY III 群에서는 投與後 30분에 136.3±3.3로 有意性있는 血壓降下效果를 나타내었고, 90分에는 132.1±3.86로 비슷한 結果를 보였고, 150分 後에는 134.6±4.3로 다시 上升하였다. hydralazine hydrochloride를 投與한 藥物 對照群에서는 藥物 投與 後 90분에 74.6±6.8의 顯著한 血壓降下를 나타냈다(Table I).

自發性高血壓白鼠의 正常的인 心搏數는 440 (beats/min)内外였으며, hydralazine hydrochloride

를 投與한 藥物 對照群에서는 藥物 投與 後 30 分に 487±13.7으로 上升하였으나 有意한 結果는 아니었으며, 時間 經過에 따라 漸次 減少하는 趨勢를 보였다. 三生飲 乾燥액기스를 投與한 모든 實驗群에서는 心搏數의 有意한 變化가 없었으며 心搏數의 變化를 거의 觀察할 수 없었다(Table II).

2) 家兔의 耳殼血管灌流에 대한 作用

三生飲 乾燥액기스가 血管의 灌流血液量의 變化에 미치는 效果를 觀察하기 위하여 剔出한 家兔의 耳殼動脈을 灌流하여 靜脈으로 流出하는 Ringer液의 點滴數를 35~40滴으로 調節한 다음 檢液을 投與하여 灌流液의 變化를 觀察하였다. SSY I 群 을 비롯한 全實驗群에서 檢液 投與後

Table III. Measurement of Mortality rate was observed the antithrombotic activity of SSY extract against pulmonary thromboembolism induced by collagen the mixture (0.1ml/10g, 2mg/kg B.W) plus serotonin (5mg/kg B.W) in mouse

Groups	Mortality rate (%)	Inhibition of mortality (%)
CONT	12/12 (100 %)	0
SSY I	11/12 (91.6 %)	8.4%
SSY II	10/12 (83.3 %)	16.7%
SSY III	8/12 (66.7 %)	33.3%
Cyproheptadine	7/12 (58.3 %)	41.7%

Suppressive effects of SSY extract on serotonin and collagen-induced pulmonary thromboembolic death in mice. The mortality rate within 10 minutes of the serotonin and collagen injection was determined. The data are shown as the percentage representing the mortality rate in animal number (dead animal number/total animal number used in the experiment)

CONT : control group treated with saline as a vehicle

SSY I : 50mg/kg B.W. of Samsaengyeum extract orally treated group

SSY II : 100mg/kg B.W. of Samsaengyeum extract orally treated group

SSY III : 200mg/kg B.W. of Samsaengyeum extract orally treated group

Cycloheptadine : 0.1mg/kg B.W. oral administration

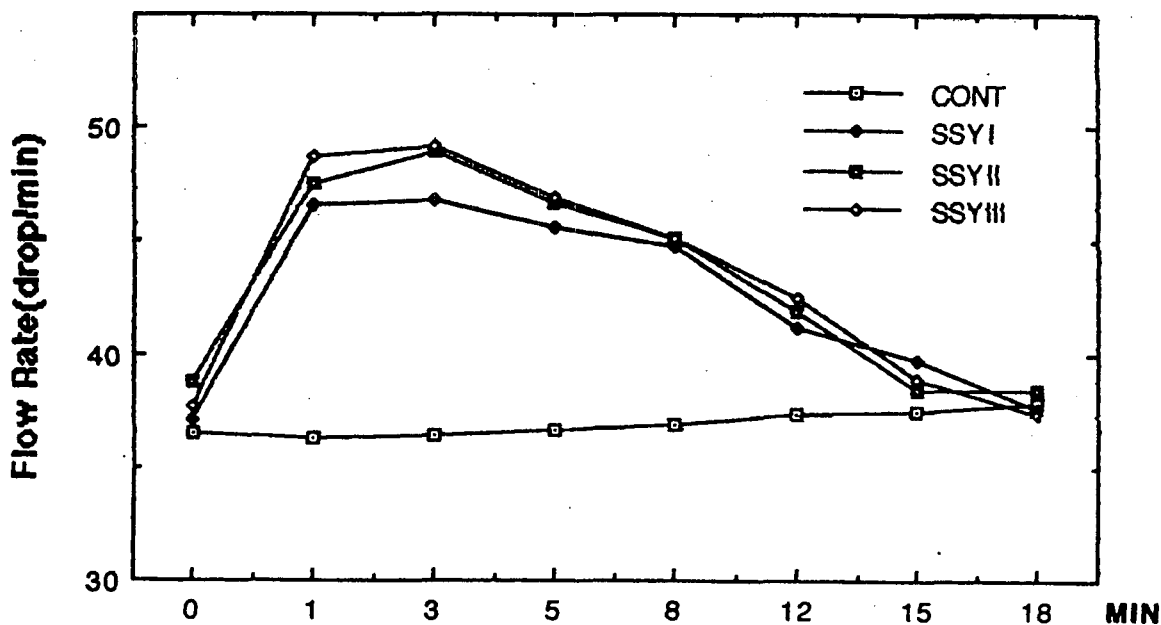


Fig. 1. Effect of the aqueous extract of *Samsaengyeum*(SSY) on the flow rate in the artery and veins of the isolated ear of albino rabbit (Kroukow-Pissemski method)

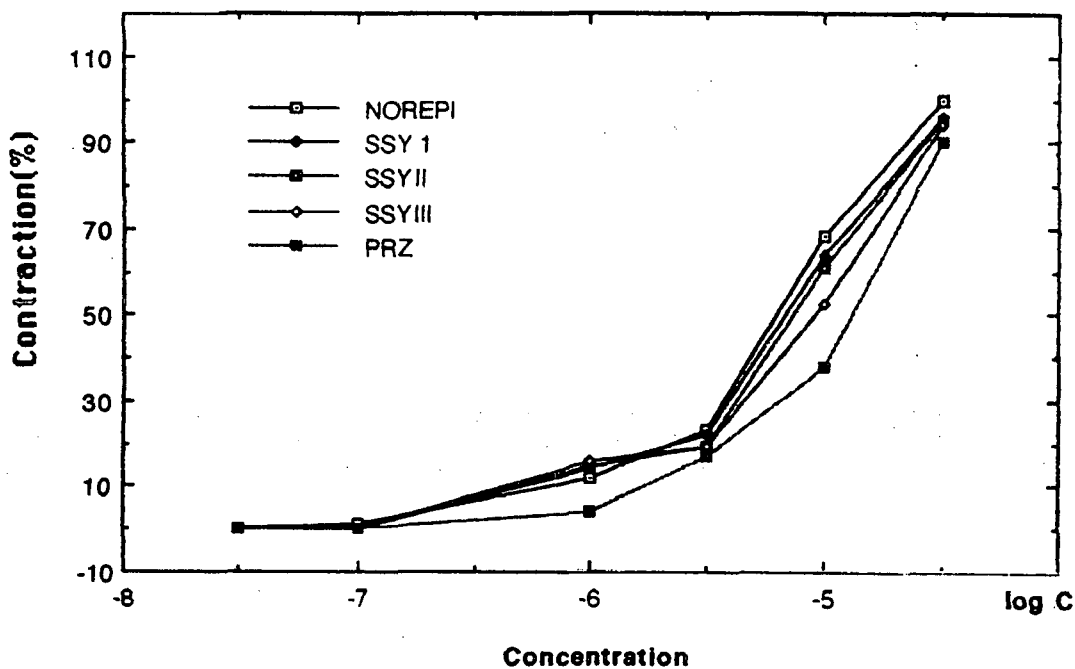


Fig. 2. Contraction of rat tail artery as a function of norepinephrine concentration in the absence, in the presence of the aqueous extract of *Samsaengyeum*(SSY) and prazosine

Table V. Effect of Samsaengyeum extract on the coagulation activity in rats

Groups	PT(sec)	APTT(sec)
CONT	14.2±0.4	20.8±0.4
SSY I	14.5±0.5	21.4±0.6
SSY II	14.8±0.6	22.2±0.7
SSY III	15.3±0.5	22.4±0.6

PPP was prepared 2hr after oral administration of Samsaengyeum extract.

CONT : control group treated with saline as a vehicle

SSY I : 50mg/kg B.W. of Samsaengyeum extract orally treated group

SSY II : 100mg/kg B.W. of Samsaengyeum extract orally treated group

SSY III : 200mg/kg B.W. of Samsaengyeum extract orally treated group

The data are shown as mean±SEM of 6 animals. The statistic analysis between vehicle control group and treated groups was performed by student's t-test. Asterisks denote significance levels of differences between control group and treated groups : * P<0.05, ** P<0.01.

Table IV. Effect of Samsaengyeum extract on the change of collagen-induced platelet aggregation in rats.

Groups	Dose (mg/kg.po)	Aggregation (%)	Inhibition Rate (%)
CONT	0	66.4±3.2	-
SSY I	50	51.5±5.6	22.4
SSY II	100	48.8±4.3*	26.5
SSY III	200	46.1±3.5*	30.6
Ticlopidine	10	51.1±4.4	23.9
	20	44.9±4.3*	32.4
Aspirin	10	38.1±5.4*	42.6
	20	31.5±3.9**	54.5

PRP was prepared 1hr after oral administration of aspirin, 2hr after administration of Samsaengyeum extract and 3hr after administration of ticlopidine. Platelet aggregation was induced by collagen(2.0µg/ml).

CONT : control group treated with saline as a vehicle

SSY I : 50mg/kg B.W. of Samsaengyeum extract orally treated group

SSY II : 100mg/kg B.W. of Samsaengyeum extract orally treated group

SSY III : 200mg/kg B.W. of Samsaengyeum extract orally treated group

The number in parenthesis means No. of animals used in experiments. The data are shown as mean±SEM of 6 animals. The statistic analysis between vehicle control group and treated groups was performed by student's t-test. Asterisks denote significance levels of differences between control group and treated groups : * P<0.05, ** P<0.01.

1분에 點滴數가 45以上으로 增加하였으며 3분까지 持續的으로 維持되다가 5分 以後에는 漸次 減少하는 樣相을 보이고 檢液 投與後 12分에는 對照群의 水準과 비슷한 樣相을 나타내었다. 投與한 檢液의 量에 따라 濃度依存的으로 點滴數가 약간씩 增加하는 結果를 나타냈다(Fig. 1).

緩和되는 結果를 보였으며, 이것은 prazosine의 血管收縮을 緩下하는 效果에 비하여는 덜 效果的인 結果이다. 그러나 檢液의 濃度增加에 따라 漸進的으로 濃度依存的으로 血管收縮을 緩和하는 效果는 增加하는 樣相을 보였다(Fig. 2).

2. 抗血栓作用

3) 白鼠의 尾動脈에 미치는 影響

白鼠의 尾動脈을 分離한 다음 三生飲 乾燥의 氣의 potential vasodilatory activity를 測定하기 爲하여 分離한 尾動脈을 norepinephrine, prazosine 및 三生飲 檢液의 濃度를 漸進的으로 增加하면서 露出시켜 尾動脈의 收縮과 擴張反應을 確認하였다. 三生飲의 濃度에 따라 漸進的으로 norepinephrine으로 誘導한 血管 收縮이 多少

1) Mouse 死亡率阻害效果

Mouse에서 誘發한 肺性血栓性塞栓症 모델은 serotonin과 collagen의 混合液을 尾靜脈에 注射하여 誘發하였으며, 각 實驗群마다 12마리의 Mouse를 對象으로 實施하였다. 檢液대신 control vehicle로서 生理食鹽水를 使用한 對照群에서는 塞栓症으로 因하여 呼吸困難症候를 誘發하고 實驗人商動物이 모두 死亡하였다. 藥物對照群으로

Table VI. Effect of Samsaengyeum extract on ex vivo fibrinolytic activity of euglobulin fraction in rats.

Groups	Lysis Time (min)	Decrease (%)	Lysis Area (mm ²)	Increase (%)
CONT	254.3±13.6	-	92.5±5.6	-
SSY I	245.5±12.7	3.5	95.8±4.2	3.6
SSY II	225.1±9.3*	11.5	105.2±4.3	13.7
SSY III	212.9±8.2**	16.3	114.7±3.5**	24.0

Blood was taken 2hr after oral administration of SSY extract and euglobin fraction was prepared. fibrinolytic activity was evaluated by measuring ECLT and area of lysis on each fibrin plate after incubation for 18 hr at 37°C. Each value represents the mean±SEM of 8 animals. The statistic analysis between vehicle control group and treated groups was performed by student's t-test. Asterisks denote significance levels of differences between conral group and treated groups : * P<0.05, ** P<0.01.

CONT : control group treated with saline as a vehicle

SSY I : 50mg/kg B.W. of Samsaengyeum extract orally treated group

SSY II : 100mg/kg B.W. of Samsaengyeum extract orally treated group

SSY III : 200mg/kg B.W. of Samsaengyeum extract orally treated group

cyproheptadine(0.1mg/kg po)을 투여한 군은 12마리中 7마리가 死亡하여 41.7%의 死亡率을 보였으며, 三生飲 乾燥엑기스를 투여한 SSY I·II·III 군은 각각 91.6%, 83.3%, 66.7%의 死亡率을 보여 濃度依存的으로 死亡率을 抑制하는 效果가 增加하는 樣相을 보였다(Table III).

2) 血小板凝集抑制作用과 血漿凝固因子活性에 미치는 影響

生理食鹽水を 前處置한 對照群의 血小板凝集度는 $66.4 \pm 3.2\%$ 를 보였으며, ticlopidine과 aspirin을 투여한 藥物對照群에서는 20mg/kg 투여한 群에서 44.9 ± 4.3 과 31.5 ± 3.9 의 血小板凝集도를 보여 32.4과 54.5%의 有意한 血小板凝集抑制效果를 보였다. 三生飲 乾燥엑기스를 50mg/kg 經口投與한 SSY I 群에서는 51.5±5.6로 凝集도가 低下하여 22.4%의 血小板凝集抑制效果를 보였으나 有意한 結果는 아니었다.

三生飲 乾燥엑기스를 100·200mg/kg 經口投與한 SSY II, SSY III 群에서는 각각 $48.8 \pm 4.3^*$ · $46.1 \pm 3.5^*$ %의 凝集도를 보여 26.5·30.6%의 統計的으로 有意한 血小板凝集抑制效果를 보였다 (Table IV).

血漿凝固因子活性에 미치는 影響은 prothrombin time(PT)과 activated partial thromboplastin time(APTT)을 測定하였다. PT와 APTT는 對照群에 比하여 檢液의 濃度增加에 따라 時間이 延長되는 效果를 보였으나, SSY I·SSY II·SSY III 群 모두에서 有意한 結果는 나타내지 못하였다(Table V).

3. 纖維素溶解活性度

ex vivo assay와 in vitro assay를 施行하여 三生飲 乾燥엑기스의 纖維素溶解活性도를 測定하였다. ex vivo assay에서는 euglobulin分劃의 溶解時間과 溶解面積을 計算하여 測定하였으며,

Table VII. Effect of Samsaengyeum extract on in vitro fibrinolytic activity of euglobulin fraction in rats.

Dose ($\mu\text{g/ml}$)	Lysis	
	Whole Blood	Plasma
0	224.5 ± 13.5	241.4 ± 15.2
10	211.4 ± 14.3	236.3 ± 14.8
30	205.7 ± 12.5	229.5 ± 13.6
100	196.3 ± 11.3	213.1 ± 11.2
200	$191.8 \pm 10.5^*$	$210.2 \pm 9.4^*$

Citrated blood or plasma from rats was incubated with SSY extract for 5 min at 37°C and the euglobin clot lysis time(ECLT) was measured. Each value represents the mean±SEM of 8 animals. The statistic analysis between vehicle control group and treated groups was performed by student's t-test. Asterisks denote significance levels of differences between contral group and treated groups : * P<0.05, ** P<0.01.

in vitro assay에서는 溶解時間을 測定하였다. 對照群의 溶解時間은 $254.3 \pm 13.6(\text{min})$ 였으며, SSY I 群에서는 245.5 ± 12.7 로 溶解時間이 減少하였으며, SSY II, SSY III 群에서는 $225.1 \pm 9.3^*$, $212.9 \pm 8.2^{**}$ 로 各各 有意性있는 減少를 보여 $13.7 \cdot 24.0\%$ 의 溶解時間減少效果를 나타내었다. 또한 溶解面積의 結果도 類似한 樣相을 觀察할 수 있었다. 卽 對照群에서의 $92.5 \pm 5.6\text{mm}^2$ 가 SSY I 群에서는 95.8 ± 4.2 로 增加하였고 SSY II, SSY III 群에서는 各各 $105.2 \pm 4.3\text{mm}^2$ 과 $114.7 \pm 3.5\text{mm}^2$ 로 統計的으로 有意性있게 增加하여 $13.7 \cdot 24.0\%$ 의 溶解面積增加效果를 보였다(Table VI).

in vitro assay에서는 濃度增加에 따라 全血과 血漿에서 溶解時間이 점차 減少하여 濃度依存的 減少하는 傾向을 보였으며 $200\mu\text{g/ml}$ 群에서는 全血과 血漿에서 溶解時間이 各各 191.8 ± 10.5 과 210.2 ± 9.4 로 統計的으로 有意性있게 減少하였다.(Table VII).

IV. 考 察

三生飲은 陳師文의 《太平惠民和劑局方》¹⁾에 最初로 記載된 以來로 歷代 醫家들에 의해서 卒中風을 治療하는데 活用되어 왔으며, 痰塞하여 人事不省하고, 痰涎壅塞, 言語蹇澁, 口眼喎斜, 半身不遂, 脈沈無力 등의 證에 應用되고 있다^{1~11)}.

痰은 各種疾病의 病理的 副産物 또는 發病原因이며, 風, 火, 虛, 瘀血 등과 함께 卒中風의 重要한 發病要因중의 하나로 看做되고 있다¹²⁾. 卒中風의 原因으로서의 痰은 주로 閉證과 聯關되어 나타나는데 陽閉證은 肝陽이 暴亢하여 陽昇風動하면 血이 氣를 따라 逆하여 위로 清竅를 蒙閉하여 突然昏倒, 人事不省하고, 痰熱이 內閉하면 面赤, 身熱, 氣粗, 口臭, 口噤, 使閉, 舌苔黃膩, 脈弦滑 등의 證狀을 보이며, 陰閉證은 平素에 陽虛하고, 濕痰이 編成하여 風이 濕痰之邪를 끼고 清竅를 막아서 內閉之證을 發하는 것으로

神昏, 口噤, 痰涎壅塞, 四肢不溫, 舌苔白膩, 脈沈無力 등의 證狀을 보인다. 治療法으로 陽閉證에는 辛涼開竅, 清痰熄風하고, 陰閉證에는 辛溫開竅, 除痰熄風한다.

西洋醫學에서는 中風을 흔히 腦卒中으로 表現하는데, 急激하게 發生하고 意識障碍를 同伴하며, 運動麻痺를 包含한 神經學的 症候群에 對한 臨床的 概念이라 定義할 수 있다¹⁷⁾. 腦血管疾患은 虛血性病所를 일으키는 閉鎖性腦血管疾患과, 頭蓋腔內出血을 同伴하는 出血性腦血管疾患으로 大別할 수 있는데, 一般的으로 腦出血, 腦血栓, 腦塞栓, 一過性腦虛血, 蜘蛛膜下出血, 急性腦浮腫, 急性腦充血, 動靜脈奇形 등 여러가지 疾患이 包含된다^{32, 33)}.

卒中風의 治療法은 그 原因 또는 時期에 따라서 決定이 되는데, 中風은 本虛表實, 上盛下虛한 症狀이므로, 急性期에는 標를 治療하는 것을 原則으로하여 平肝熄風, 化痰通腑, 清熱滌痰의 諸法을 사용하고, 恢復期에는 本虛를 治療하는 것이 우선이므로 마땅히 扶正을 爲主로 한다^{11, 12, 19)}.

三生飲은 南星, 川烏, 附子, 木香, 生薑으로 構成되어 있으며 個別藥物에 대한 性味, 效能을 살펴보면 다음과 같다. 南星은 苦·辛·溫하며 肺經·肝經·脾經으로 入하여 燥濕化痰, 祛風解痙하고, 川烏는 辛·熱하며, 脾經·命門으로 入하여 祛風濕, 散寒止痛하고, 附子是 辛·甘·熱하며, 心經·脾經·腎經으로 入하여 回陽救逆, 補火助陽, 溫中止痛, 逐風寒濕邪하고, 木香은 辛·苦·溫하며, 肺經·肝經·脾經으로 入하여 行氣止痛, 健脾消食, 止痢하고, 生薑은 辛·溫하며, 肺經·脾經·胃經으로 入하여 發汗解表, 溫中止嘔, 溫肺止咳하는 效能이 있다^{15~17)}. 따라서 本方은 祛風, 順氣, 溫中, 化痰의 效能이 있어 寒·濕痰으로 因하여 發生하는 人事不省, 痰涎壅塞, 言語蹇澁, 口眼喎斜, 半身不遂, 脈沈無熱에 使用되어 온 處方으로 이러한 면에서 볼때 本方이 心血管系에 有效하게 作用할 것으로 思料되어 이를 實驗的으로 糾明하고자 自發性 高血壓白鼠

의 血壓變化, 家兔의 耳殼血管灌流量的 變化, norepinephrine으로 誘導한 白鼠의 血管收縮變化, serotonin과 collagen으로 血栓性塞栓症을 誘發시킨 mouse의 死亡率變化, rat의 血小板凝集抑制 및 血漿凝固因子活性을 研究 觀察하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

三生飲은 心搏數의 變化에는 큰 影響을 미치지 않았으며, 血壓의 變化에는 三生飲 乾燥엑기스의 濃度增加에 따라 血壓을 降下시키는 效果를 나타냈다. 이러한 結果로 心搏動을 調節하는 中樞神經系 및 心搏動의 調節機轉에 影響을 미치지 않고 血壓變化의 다른 因子로 생각되는 血管의 變化와 血流의 變化에 의하여 血壓降下의 效果가 있음을 推測할 수 있었다.

Kraukow-Pissemski의 方法을 利用하여 剔出한 家兔의 耳殼動靜脈을 灌流하는 Ringer液의 變化로 血管의 血液灌流量을 測定하였다. 全實驗群에서 檢液投與 1分 後에 Ringer液의 點滴數가 顯著히 增加하여 5~8分동안 그 效果가 維持되었다. 卽 三生飲 乾燥엑기스는 血管灌流量을 增加시키는 效果를 나타냈으며, 濃度依存的으로 그 效果가 增加하는 結果를 보였다. 이것은 三生飲 乾燥엑기스가 血管平滑筋을 擴張시키기 때문에 推測된다.

上記의 血管灌流量의 增加가 血管擴張과 關聯이 있는가의 與否를 觀察하기 위하여 白鼠의 尾動脈을 分離하여 三生飲 乾燥엑기스의 投與가 尾動脈의 norepinephrine으로 收縮한 尾動脈의 收縮緩和에 미치는 效果를 觀察하였다. 三生飲 乾燥엑기스는 약간의 血管擴張作用과 아울러 norepinephrine으로 誘導된 血管收縮을 緩和하는 效果를 보였으며, 이것은 上記의 血壓降下作用과 關聯이 있을 것으로 思慮된다. 그러나 그 效果가 藥物對照群의 血管擴張作用을 나타내는 經口用 血壓降下劑인 prazosine의 效果보다는 微弱하였으며, 三生飲의 抗血栓效果는 血管擴張의 效果와 더불어 抗血小板效果와 關聯이 있을 것으로 推定되어 抗血栓效果와 抗血小板凝集效果를 測定

하였다.

急性肺性血栓性塞栓證을 誘發하여 血栓症으로 因한 死亡率을 觀察하므로써 三生飲 乾燥엑기스의 抗血栓效果를 測定하였다. 急性肺性血栓性塞栓證 모델은 serotonin과 collagen으로 誘導된 血小板血栓의 塞栓에 依하여 惹起되었으며, 이것은 serotonin과 collagen으로 誘導된 in vitro 血小板凝集의 in vivo 모델에 該當하는 것이다. collagen(20 μ g/10g B.W.)과 serotonin(50 μ g/10g B.W.)의 混合液(100 μ l/10g B.W.)으로 誘導된 이 實驗모델에서 90%以上の 死亡率이 誘導되었으며, 이 모델에서 發生하는 死因의 機轉은 다음과 같이 說明할 수 있다. 尾靜脈에 注射된 serotonin과 collagen은 血管內 血小板凝集을 誘發하여 血小板凝塊를 形成하고 이것이 閉鎖動脈에 塞栓을 誘發하여 呼吸困難症候를 誘發하고 마침내 死亡에 이르게 한다. 三生飲 乾燥엑기스는 投與量의 增加에 따라 死亡率을 減少하는 效果를 보였으며, 藥物對照群의 S2-serotonergic and H1-histaminergic antagonist인 cyproheptadine의 死亡率은 44.4%였다. 最近의 報告에는 serotonin은 血小板凝集에 重要한 役割을 한다고 하였다. 따라서 serotonin과 collagen으로 誘發된 血栓性塞栓證에는 強力한 S2-serotonergic and H1-histaminergic antagonist인 cyproheptadine이 顯著하게 血栓性塞栓證으로 因한 마우스의 死亡率을 減少시키는 效果를 보였으며, 三生飲 乾燥엑기스도 이러한 對照藥物보다는 微弱하나 意義를 가진 死亡抑制效果를 나타냈다. 그러므로 三生飲 乾燥엑기스의 S2-serotonergic and H1-histaminergic antagonist로서의 效果에 대해서 研究가 되어져야 할 것으로 思慮된다.

collagen으로 誘導된 血小板의 凝集抑制效果는 血小板抑凝集劑인 ticlopidine과 aspirin을 10, 20mg/kg 投與한 群에서 顯著하게 나타났으며, 三生飲 乾燥엑기스를 投與한 群에서도 濃度依存的으로 凝集이 抑制되는 結果를 나타냈다. 특히 三生飲 乾燥엑기스 200mg/kg 投與한 SSY III

에서 對照群에 比하여 有意性있는 減少效果가 있었다. 또한 血液의 凝固因子의 活性檢査를 위하여 prothrombin time과 activated partial thromboplastin time을 測定한 結果 三生飲 乾燥 엑기스를 投與한 實驗群에서 多少의 時間延長 結果를 나타냈으나 統計의 有意性은 없었다. 血漿凝固因子活性의 時間이 延長된 것은 serotonin과 collagen으로 誘發한 血栓形成過程에 血液凝固因자의 非正常的 消耗에 依하여 血液凝固因자의 缺乏에 따른 一時的 效果라고 여겨진다. 따라서 三生飲 乾燥엑기스는 血小板의 作用을 抑制하여 血栓形成의 減少를 誘導하고 이에 따라 serotonin과 collagen으로 誘發한 肺性血栓性塞栓症으로 인한 마우스의 死亡率減少와 關係가 있을 것으로 思慮된다.

그러나 血栓形成抑制의 또 다른 機轉으로 생각할 수 있는 血栓溶解를 考慮해야할 것으로 생각되어 三生飲 乾燥엑기스의 纖維素溶解能實驗을 實施하였다. 纖維素溶解能을 測定하기 위하여 euglobulin clot lysis time과 euglobulin分劃에 의한 纖維素평판의 溶解面積을 計算하여 實施하였다. ECLT의 檢査의 原理는 纖維素溶解系의 檢査法中の 하나이다. 血漿을 물로 稀釋하여 이온 強度를 低下하면 沈澱되어 석출되는 部分이 euglobulin이다. 血漿中の fibrinogen, plasminogen, plasmin activator 등의 大部分을 含有한다. 그러나 antiplasmin은 含有하지 않는다. 이 euglobulin 分劃에 thrombin을 加하여 纖維素凝固를 誘發하고 加溫하면 plasminogen activator에 依해서 plasminogen이 plasmin으로 轉換되어 纖維素凝塊를 溶解하게 된다. 그러므로 이 時間을 利用하여 纖維素溶解機轉의 活性與否를 反映할 수 있는 것이다. 卽 이 方法은 血漿의 plasminogen activator 活性與否를 反映할 수 있는 方法이다. 이 實驗結果 溶解時間은 三生飲 乾燥엑기스의 投與濃도가 커질수록 溶解時間이 短縮되는 結果를 보였으며, 溶解面積은 增加하는 樣相을 보였고, 특히 SSY II·SSY III에서는 有意性있는 結

果가 나타났다. 이러한 結果를 類推할 때 三生飲 乾燥엑기스는 纖維素溶解能의 增加效果를 가지며, 그 效果는 특히 plasminogen activator의 活性에 起因한다고 할 수 있을 것이다. 또한 in vitro에서 實施한 溶解時間 測定은 三生飲 乾燥 엑기스의 直接的인 溶解能檢査를 위해 實施하였다. 全血과 血漿의 纖維素溶解時間은 濃度依存的 減少하는 傾向을 보였으며 200 μ g/ml 群에서는 全血과 血漿에서 溶解時間이 各各 191.8 \pm 10.5과 210.2 \pm 9.4로 統計의 有意性있게 減少하였다. 卽 三生飲 乾燥엑기스의 纖維素溶解能의 增加는 直接的인 纖維素溶解能보다는 血漿의 plasminogen activator 등의 活性에 起因하여 이루어지는 것으로 推測할 수 있다.

따라서 三生飲은 血管灌流量, 血管收縮, 血小板凝集抑制, 抗트롬빈活性 등에 影響을 주어 心血管系 疾患에 廣範圍하게 應用할 수 있으며, 특히 高血壓 및 血液循環障礙의 諸疾患에 應用할 수 있다고 思料된다.

V. 結 論

本 研究는 祛風·順氣·溫中·祛痰 등의 效能으로 卒中風에 使用되는 三生飲의 效能을 實驗的으로 糾明하고자 自發性高血壓白鼠의 血壓變化, 家兔의 耳殼血管 灌流量의 變化, norepinephrine으로 誘導한 白鼠의 血管收縮變化, serotonin과 collagen으로 血栓性塞栓症을 誘發시킨 Mouse의 死亡率變化, rat의 血小板凝集抑制 및 血漿凝固因子活性을 研究 觀察하여 有意性있는 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

1. 三生飲은 自發性高血壓白鼠의 血壓을 有意性있게 降下시켰다.
2. 三生飲은 家兔의 耳殼血管灌流量을 增加시켰다.
3. 三生飲은 norepinephrine으로 誘導한 白鼠의 血管收縮을 緩和시켰다.

4. 三生飲은 serotonin과 collagen으로 血栓性塞栓症을 誘發시킨 Mouse의 死亡率을 抑制시켰다.

5. 三生飲은 rat의 血小板凝集을 有意性있게 抑制시켰다.

6. 三生飲은 rat의 血漿凝固因자의 活性檢査에서 prothrombin time과 activated partial thromboplastin time을 延長시켰으나 有意性은 없었다.

7. 三生飲은 ex vivo assay에서 rat의 纖維素溶解時間을 有意性있게 短縮시켰고, 纖維素溶解面積을 有意性있게 增加시켰다.

8. 三生飲은 in vitro assay에서 rat의 纖維素溶解時間을 減少시켰다.

以上の 結果로 보아 三生飲은 血管의 擴張에 의한 血流量增加 및 血壓의 下降을 나타내며, 血小板凝集을 抑制시키고, 抗트롬빈活性을 나타내므로 心血管系의 血液循環障礙를 改善시키고 血栓症을 豫防하는데 使用할 수 있을 것으로 思料된다.

參 考 文 獻

1. 陳師文 : 太平惠民和劑局方. 台北 : 旋風出版社 1975 : 14
2. 許浚 : 東醫寶鑑. 서울 : 南山堂 1967 : 733
3. 東醫學研究所 : 方劑學. 서울 : 驪江出版社 1993 : 273-74
4. 東醫科學院 : 東醫處方大全. 서울 : 驪江出版社 1993 : 376
5. 李常和 : 李常和治療指針. 서울 : 醫藥社 1986 : 183
6. 黃度淵 : 醫宗損益. 서울 : 醫藥社 1973 : 347
7. 趙世衡 : 素虛後世處方學. 서울 : 癸丑文化社 1984 : 162-63
8. 吳謙 (外) : 醫宗金鑑. 서울 : 大成文化社 1980 : 339
9. 吳克潛 : 古今醫方集成. 서울 : 翰成社 1980 : 119-20
10. 黃文東 : 實用中醫內科學. 上海 : 上海科學技術出版社 1988 : 179
11. 張錦清 : 實用中醫方劑學. 台北 : 樂群出版社 1983 : 166
12. 全國韓醫科大學心系內科學教室 : 東醫心系內科學(下). 서울 : 書怨堂 1995 : 96
13. 洪原植 (外) : 漢醫學大辭典. 서울 : 東洋醫學研究院出版部 1989 : 66-7
14. 金賢帝 : 漢醫學辭典. 서울 : 成輔社 1983 : 199, 226
15. 辛民教 : 原色臨床本草學. 서울 : 南山堂 1986 : 255, 263, 387, 500, 624
16. 王浴生 : 中藥藥理與應用. 北京 : 人民衛生出版社 1983 : 161-63, 169-73, 320-23, 575-581
17. 高本釗 : 新編中藥大辭典. 台北 : 新文豐出版公司 1984 : 270-74, 335-37, 363-66, 556-59
18. 李尙仁 (外) : 漢藥臨床應用. 서울 : 成輔社 1990 : 46, 199, 203, 213, 466
19. 金定濟 : 診療要鑑. 서울 : 東洋醫學研究院 1974 : 210, 320
20. 金秉雲 : 肝系內科學. 서울 : 東洋醫學研究院 1989 : 459
21. 金然斗, 金鈴子散이 心血管系에 미치는 影響. 圓光大學校 大學院 碩士學位論文, 1989
22. 崔龍俊, 人蔘復脈湯이 心血管系에 미치는 影響. 圓光大學校 大學院 碩士學位論文, 1992
23. 張宰豪, 麻黃附子細辛湯이 心血管系에 미치는 影響. 圓光大學校 大學院 碩士學位論文, 1993
24. 金承模, 麥門冬煎湯液이 心血管系에 미치는 影響. 圓光大學校 大學院 碩士學位論文, 1993
25. 安日會, 莎芎散이 心血管系에 미치는 影響. 圓光大學校 大學院 碩士學位論文, 1991
26. 申善濤, 丹蔘飲이 心血管系에 미치는 影響. 圓光大學校 大學院 碩士學位論文, 1994
- 27.

- 許宰赫, 防風散이 心血管系에 미치는 影響. 圓光大學校 大學院 碩士學位論文, 1994
28. 鄭長均, 疎風湯이 心血管系에 미치는 影響. 圓光大學校 大學院 碩士學位論文, 1995
29. 朴贊國: 病因病機學. 서울: 傳統醫學研究所 1985: 196
30. 印會河: 中醫基礎理論. 아올로스出版社 1994: 278, 291, 293-94, 1202, 1213, 1216-17
31. 宋勇善 (外): 譯釋中國方劑問題. 이리: 圓光大學校出版局 1995: 96-101
32. 大韓神經外科學會: 神經外科學. 서울: 眞秀出版社 1994: 303
33. 郭隆燦: 圖解神經外科學. 서울: 第一出版社 1983: 343-44
34. 裴元植: 最新漢方臨床學. 서울: 南山堂 1981: 348-49
35. Han K. D., Kim J. H., and Oh S. J. chemistry and pharmacology of diterpenoids of *Siegesbeckia pubescens*. J. Pharma. Soc. Korea 1975; 19: 129
36. Kuzuo A., Yasuo O., and Jong-Chol C. Inhibition of metyrapone and heat-stress induced hypertension by *Phellodendri Cortex*. *Shoyakugaku Zasshi* 1985; 39: 162
37. 高柳法康. Eclatonin의 抗高血壓作用에 對す 研究. 日藥理誌 1983; 82: 383
38. 洪承喆, 桑寄生의 循環期系 藥理學的 研究. 釜山大論文集 1974; 18: 97
39. 田村風幸: 藥理學實驗法. 東京: 協同出版社 1972: 194
40. 津田恭介, 野上 壽: 藥效의 評價(I). 東京: 地人書館 1972: 1067
41. Nicholas, T. E. A perfused tail artery preparation from the rat. J. Pharm. Pharmacol 1969; 21: 826
42. Dimino, G., and Silver M. J. Mouse antithrombotic assay: A simple method for the evaluation of antithrombotic agents in vivo. Potentiation of antithrombotic activity by alcohol. J. Pharmacol. Exp. Therap 1983; 225: 57
43. Petruszewicz, J. Antithrombotic activity of a new pyrazosine derivative determined by the mouse antithrombotic assay. Pharmacology and Toxicology 1992; 70: 448
44. Dikshit, M. Role of free radicals in pulmonary thromboembolism in mice. Throm. Res 1989; 54: 741
45. Rosella T. A novel insight into the mechanism of the antithrombotic action of defibrotide. Life Science 1992; 51: 1545
46. H. Hara. Antithrombotic effect of MCI-9042, a new antiplatelet agent on experimental thrombosis models. Thrombosis and Hemostasis 1991; 66(4): 484
47. Krstenansky J. L., Mao, S. J. T. Comparison of hirudin and hirudin PAC-terminal fragments and related analogs as antithrombin agents. Tromb. Res 1988; 52: 137
48. Hayashi, S., Park, M. K. Effect of prostaglandins and arachidonic acid on baboon cerebral and mesenteric arteries. Prostaglandins 1986; 32: 587
49. Lumley, P. Comparison of the potencies of some prostaglandins as vasodilators in three vascular beds of the anaesthetised dog. Eur. J. Pharmacol 1982; 81: 421
50. R. J. Broersma. Antithrombotic activity of a novel C-terminal hirudin analog in experimental animals, Thrombosis and Hemostasis, 3. Born, G. C. R., and Cross, M. J. the aggregation of blood platelets. J. Phsiol 1963; 168: 178

51. Yukio Motoyama. TFC-612, a prostaglandin E1 derivative, enhance fibrolytic activity in rats. *Thrombosis Res* 1992 ; 65 : 55
52. Kiek, A.d., Trabka, E.K. Effect of prostacyclin on fibrolytic activity in patients with arteriosclerosis obliterans. *Tromb. Hemostasis* 1982 : 47 : 190
53. Winther, K. The effect of prostacyclin infusion on tissue plasminogen activator. *Tromb. Haemostasis* 1987 ; 46 : 74
54. Ambrus, C. N. The role of fibrinolysis in the therapy of peripheral vascular disease. *Angiology* 1984 ; 35 : 436
55. 醫學敎育研究院 : 藥物療法. 서울 : 서울大學校出版部 1994 : 182, 370, 461
56. S. Howard Lee : Cranial MRI & CT. NEW YORK : McGraw-Hill 1992 : 623-24