

## *l*-Muscone의 뇌허혈 및 중추신경계에 관한 약효연구

조태순\* · 이선미 · 이은방<sup>1</sup> · 조성익<sup>1</sup> · 김용기<sup>2</sup> · 신대희<sup>2</sup> · 박대규<sup>2</sup>

성균관대학교 약학대학, <sup>1</sup>서울대학교 천연물과학연구소,  
<sup>2</sup>조선무약(자) 생명과학연구소

### Pharmacological Actions of *l*-Muscone on Cerebral Ischemia and Central Nervous System

Tai-Soon CHO\*, Sun-Mee LEE, Eun-Bang LEE<sup>1</sup>, Sung-Ig CHO<sup>1</sup>,  
Yong-Kee KIM<sup>2</sup>, Dae-Hee SHIN<sup>2</sup> and Dai-Kyu PARK<sup>2</sup>

College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon 440-746

<sup>1</sup>Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul 110-460

<sup>2</sup>Institute of Life Science Research, Cho Seon Pharm. & Trading Co., Ltd.,  
1229, Shingil-dong, Ansan-si, Kyunggi-do 425-120, Korea

(Received August 25, 1997; accepted September 30, 1997)

**Abstract** – In order to investigate pharmacological properties of *l*-muscone, effects of *l*-muscone and musk on cerebral ischemia and central nervous system were compared. Cerebral ischemia insult was performed using unilateral carotid artery occlusion in Mongolian gerbils. The histological observations showed a preventive effect of the *l*-muscone treatment with ischemia-induced brain damage. The ATP in brain tissue was decreased in vehicle-treated ischemic gerbils. This decrease was prevented by the *l*-muscone treatment. In contrast to what was seen with ATP, the lactate and lipid peroxide were both elevated in vehicle-treated ischemic gerbils. This elevation was prevented by the *l*-muscone treatment. While *l*-muscone had no effects on the hexobarbital-induced sleeping time and the convulsions induced by electric shock, pentetrazol and strychnine, it had effect on rotarod test and spontaneous activity test. Respiration rate and depth were increased by the *l*-muscone treatment. Furthermore, *l*-muscone showed anti-stress effect. Our findings suggest that the pharmacological profile of *l*-muscone on cerebral ischemia and central nervous system are similar to that of musk.

**Keywords** □ musk, *l*-muscone, cerebral ischemia, central nervous system.

고래로부터 현재까지 수백년동안 중추신경계 용약으로 널리 사용되고 있는 제제인 우황청심원은 산약외 24종의 생약으로 구성되어 있는 처방으로서 그 주약은 사향과 우황이다.

사향은 사향사슴(*Moschus moschiferus* L.) 또는 그 밖의 근연동물[우계목(*Artiodactyla*) 사슴과(*Cervidae*)]의 수컷의 사향 선분비물로서 신농본초경, 뇌공포자론(당문자,제향), 동의보감(사미취), 본초강목(사제향), 중약지(취자,랍자)에 기재되어 있으며, 예로부터 강심, 흥분, 개규, 통경, 진정, 진경, 배능, 해독, 구어혈 작용이 있어 중풍, 소아경간, 신혼섬, 심복강통, 심장최약, 신경최약, 월경곤란, 혈전, 질타손상 등의 치료에 사용되어 오고 있다(김, 1984).

사향은 hexobarbitone에 의한 수면시간을 감소시킴으로

써 중추 흥분효과(Mukhopadhyay 등, 1973)가 있는 반면, 자발 운동량을 감소시키는 것으로 보아 진정작용(Tokunaga 등, 1987)등이 있다. 그밖의 약리작용으로는 남성호르몬양 작용(Sano, 1936; Sano, 1937), 항염증작용(Mishra 등, 1962; Taneja 등, 1973) 등이 있다.

한편, 사향의 주성분인 muscone은 중추 및 호흡에 대한 작용으로서 mouse를 이용한 실험에서는 특히 운동흥분상태에 있을 때 현저한 진정작용을 나타내며, 그 작용은 저용량에서 진정, 고용량에서 흥분을 나타내는 apomorphine과 유사한 작용을 나타낸다고 보고되었으며(Kimura 등, 1986), 호흡수의 감소 및 호흡진폭을 증가시킨다고 한다(Matsubara, 1990).

최근, 허혈성 뇌손상에 대한 병태생리학적 기전 연구가 진전됨에 따라 허혈성 뇌손상의 약리학적 예방 및 치료제 개발이 활발해지고 있다. 안과 김(1996)은 사향추출물 및

\* To whom correspondence should be addressed.

사향의 주성분인 *l*-muscone을 가지고 이들의 항뇌허혈 작용에 대한 효과를 비교 검색한 결과 흰쥐의 해마조직에서 사향에테르 추출물 및 *l*-muscone은 저산소에 의한 5-HT 유리 감소를 억제시키는 효과가 있는 것으로 보아 사향에테르 추출물 및 *l*-muscone이 항뇌허혈 작용이 있다고 보고하였다.

따라서, 여러 문헌을 근거로 판단하면, muscone의 약리작용은 사향의 약리작용과 매우 유사하다는 점에 착안하여 조선무약(자) 생명과학연구소에서 *l*-muscone을 고수율, 고순도 및 저원가로 대량생산이 가능한 방법을 개발하게 되었다. 본 연구는 사향과 사향의 주성분인 *l*-muscone에 대하여 뇌허혈과 중추신경계에 미치는 영향(항스트레스, 진정, 경풍 및 호흡곤란 등) 등에 대하여 비교효력시험을 실시한 것이다.

### 실험방법

#### 실험동물

수컷 Mongolian gerbil은 미국의 Harlan사(Harlan Co., USA)에서 체중 60 g내외를 구입하였고, 생쥐는 체중 20-30 g의 ICR계 수컷을, 흰쥐는 체중 200-350 g의 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐를 제일상사로부터 공급받아 동물실 환경에서 1주이상 적응시킨후 실험에 사용하였다. 동물실의 온도는 22-25℃로, 습도는 50±15%로 유지되었고, 명암은 12시간 간격으로 자동조절시켰으며, 실험동물에게는 삼양사(주)의 사료를 급식하였고, 상수를 자유로이 섭취토록 하였다.

#### 시료

*l*-Muscone 및 사향은 조선무약(자)으로 부터 제공받아 0.5% sodium carboxymethyl cellulose(CMC-Na)-saline액에 현탁하여 사용하였으며, *l*-muscone은 현탁을 위하여 일부 2% tween 80을 소량 가하였다.

#### 시약

Lactic dehydrogenase(from rabbit muscle), NAD, NADP, tris-HCl, glycine, hydrazin, hexokinase(Bakers yeast), glucose-6-phosphate dehydrogenase(Bakers yeast), glucose, thiobarbituric acid, chlorpromazine · HCl, *l*-ascorbic acid 등의 시약은 Sigma Chem. Co.(U.S.A.)에서 구입하였고, doxapram · HCl은 도프람주사(명문제약)를, 이 외 n-butanol, HClO<sub>4</sub> 등은 국내의 특급을 사용하였다.

#### 뇌허혈에 미치는 작용

##### 뇌허혈 유발

Gerbil을 ether 마취하에 수술판에 고정시키고 목의 중앙 선을 절개한 후 좌측 경동맥을 미주신경으로부터 분리하여 동맥 clamp로 결찰시켰다. 허혈 20분 후 clamp를 빼내어 30분간 재관류시키고 단두치사하여 재빨리 평량하여 뇌시료를 얻었으며, 이를 균질화하여 측정항목을 측정하였다. 신경학적 검사는 허혈 20분 후 clamp를 빼내고 절개부위를 봉합하여 24시간동안 재관류시켰다. 24시간 후 gerbil의 신

경손상정도에 따라 4등급으로 나누고 조직검사를 위하여 단두치사하여 뇌를 10% formalin neutral buffer 용액(Sigma Chem. Co., USA)에 10일간 담가둔 후 실험에 이용하였다.

#### 신경학적검사 및 병리조직검사

신경학적 검사는 수술후 24시간이 경과한 다음 Bederson 등(1986)의 방법에 따라 그 결손정도를 4등급으로 점수화 하였다. 병리조직검사는 조직을 충분히 formalin으로 고정시킨 후 4 mm 두께의 coronal brain slice를 만든 후 조직 내에 남아있는 고정액은 흐르는 수돗물에 충분히 수세하였다. 각 군의 조직을 Autotechnicon(Citadel, Shandon, U.S.A.)을 사용하여 투명(clearing) 및 침투과정을 실시하였다. 일정모양의 paraffin block을 만들기 위해 embedding center를 사용하였다. Paraffin 침투과정이 끝난 조직을 paraffin warming chamber에 넣고 base mold에 paraffin을 채운 후 조직을 base mold에 안착시키고 cyto-plate에 올려놓고 굳은 후 base mold를 떼어놓았다. Paraffin block을 microtome에서 2 μm 두께로 자른 후 슬라이드 글라스위에 올려 60℃ hot plate에서 건조부착시켰다. 절편이 부착된 슬라이드 글라스를 60℃의 oven에 넣어 조직이외의 paraffin을 녹이고 xylene에서 10분씩 3회 처리한 후 100%, 95%, 80% 및 70% ethanol 순으로 2회씩 2분간 처리하여 함수시켰다. H & E(hematoxylin 및 eosin)염색은 함수과정후 탈이온수에서 10분간 처리한 후 Harris's hematoxylin으로 염색하였다. 현미경 검경은 카메라가 부착된 현미경(Nikon Diaphot 300, Japan 2000)에서 40배율 및 200배율로 하였다.

#### 뇌시료의 추출

뇌시료를 평량한 후 0.25% EDTA가 들어있는 0.1 M HClO<sub>4</sub>를 가하여 homogenizer로 30초간 균질화 시킨 후 10분간 고정시켜 단백질을 제거한 후 10000×g, 4℃에서 10분간 원심분리한 다음 상층액을 ATP, lactate, malondialdehyde(MDA) 정량용 시료로 사용하였다.

#### ATP함량 측정

ATP의 측정은 Lamprecht와 Trautschold(1974)의 방법에 따라 hexokinase와 glucose 6-phosphate dehydrogenase에 의해 생성되는 NADPH를 spectrophotometer를 사용하여 340 nm에서 흡광도를 측정하였다. 각 물질의 양은 흡광도의 차이에 회석배율을 곱하여 NADPH의 분자흡광계수로 나눈 것으로 그 값을 μmole/g brain tissue로 표시하였다.

#### Lactate함량 측정

Lactate의 측정은 Gutmann과 Wahlefeld(1974)의 방법에 따라 lactate dehydrogenase와 NAD에 의해 생성된 NADH를 ATP측정항에서와 동일하게 340 nm에서 그의 흡광도를 측정하였으며 그 값을 μmole/g brain tissue로 나타내었다.

#### Lipid peroxidation 측정

지질과산화는 Masugi와 Nagamura(1976)의 방법에 준하여 thiobarbituric acid(TBA) assay를 사용하여 535 nm에서

흡광도를 측정하였으며, 표준액으로는 1,1,3,3-tetraethoxypropane(malondialdehyde [MDA] tetraethyl acetal)을 사용하였다.

Protein 함량은 Bradford(1976)의 방법에 따라 bovine serum albumin을 표준용액으로 사용하여 정량하였다.

### 중추신경계에 미치는 작용

#### Hexobarbital 유도 수면시간에 대한 작용

웅성 생쥐에 hexobarbital · Na 50 mg/kg을 복강주사한 후, 정향반사가 상실되기 시작한 시각과 회복될 때까지의 시간을 측정하였다. 1군을 10마리로 하여, 검체를 hexobarbital · Na 투여 30분 전에 경구투여 하였고, 대조약물은 chlorpromazine · HCl을 사용하였다.

#### 최대 전기 자극에 대한 작용

최대 전기 자극은 Woodbury 등(1952)의 방법을 참고로 하여 실시하였다. 생쥐 10마리를 1군으로 하여, 양눈에 50 mA의 전류를 0.1초간 통전하였다. 이에 따른 강직성 경련에 의한 생쥐의 사망수를 계수하고, 생존하는 생쥐는 경련 발현 후, 정상으로 회복될 때까지의 시간을 측정하였다. 검체는 전기 자극을 가하기 30분 전에 경구로 투여하였고, 대조약물로는 phenobarbital · Na를 사용하였다.

#### Pentetrazol 유발 경련에 대한 작용

Swinyard 등(1952)의 방법에 준하여 실시하였다. 즉, pentetrazol 85 mg/kg을 생쥐에 피하주사하고, 간대성 경련이 유발될 때까지의 시간을 측정하였다. 검체는 경련 유발 30분 전에 경구투여하였고, 대조약물로는 phenobarbital · Na를 사용하였으며, 1군을 10마리로 사용하였다.

#### Strychnine 유발 경련 치사에 대한 작용

Araki 등(1972)의 방법에 따라 실시하였다. 즉, 생쥐 10마리를 1군으로 하여 strychnine nitrate 1.5 mg/kg을 피하주사하고, 강직성 경련에 의해 사망할 때까지의 시간을 측정하였다. 검체는 경련 유발 30분 전에 경구로 투여하였고, 대조약물은 phenobarbital · Na를 사용하였다.

#### Rotarod 시험

Dunham 등(1957)의 방법을 응용하여 직경 3 cm, 8 rpm으로 회전하는 회전봉에 3분이상 견디는 생쥐 12마리를 1군으로 선별하여, 2회 반복 훈련시키고, 1시간 후에 본 실험을 실시하여 3분내 떨어지는 생쥐를 계수하였다. 검체는 30분전 경구투여하였으며, 양성대조약물은 chlorpromazine · HCl을 사용하였다.

#### 자발운동능에 대한 시험

생쥐의 운동에 따라 활동횟수가 기록되는 activity cage를 이용하여 Nahorski 등(1975)의 방법에 준하여 실시하였다. 체중 23~30 g 웅성 생쥐 8마리를 1군으로 하여, 2마리씩 한 cage에 넣어 30분간 적응시키고 검체를 경구투여하여 45분 후 15분 동안의 자발운동성을 측정하였다. 양성대조약물은 chlorpromazine · HCl을 사용하였다.

### 호흡곤란에 미치는 작용

Matsubara(1990)의 방법을 참고로 하여, urethane으로 마취하여 호흡을 억제한 상태에서 검체의 호흡에 미치는 영향을 검토하였다. Urethane 2.0 g/kg을 피하주사하여 마취시킨 흰쥐를 고정판 위에 고정하고, pneumatic pulse transducer를 횡경막 부근의 복부에 두른 뒤, physiograph의 universal coupler에 연결하여, 호흡을 측정하였다. 꼬리부는 실험중 계속 37℃로 일정하게 유지되는 온도조절판 위에 위치하도록 하였고, 항온 항습 상태에서 호흡이 안정되고 난후, 검체를 꼬리정맥내에 주사하였다. 검체 투여전 및 투여후 3분 및 10분 후의 매분당 호흡수와 호흡심도를 측정하여, 투여전의 측정치에 대한 투여 후의 측정치의 증감 변화율을 %로서 환산하여, 0.5% sod. CMC-saline 투여군과 검체투여군에서의 차이를 비교하였다.

### 스트레스에 미치는 작용

#### 스트레스부과

스트레스 부과 24시간 전에 절식시킨 웅성 흰쥐를 metal tube restrainer(Natume, Japan)에 구속시켜, 20±2℃가 유지되는 water bath내에 수침시켜 24시간 동안 수침 구속스트레스를 부과하였다. 약물은 스트레스 부과 2시간전, 부과 4, 19시간후에 각각 투여하였다. 스트레스 부과 24시간후 ether 마취하에 개복하여, 장기를 적출하여 실험에 사용하였다.

#### 장기무게의 측정

흰쥐의 복부를 절개하여 비장을 적출하고 장기 주위를 둘러싸고 있는 지방조직을 제거한 후 무게를 측정하였다. 부신도 적출한 후 피막을 완전히 제거하였으며 양쪽 부신을 합하여 무게를 측정하였다.

#### 부신내 ascorbic acid 함량 측정

무게가 측정된 부신을 5% trichloroacetic acid (TCA)용액 1 ml에 넣고 약 30초간 균질화 시킨 다음, 13000 rpm에서 10분간 원심분리 한후 상등액을 취하였다. 정량반응을 위하여 5% TCA용액에 상등액 0.5 ml를 혼합하고 0.1 ml H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (85%), 0.8 ml dipyritydyl(1 w/v%), 0.1 ml ferric chloride(3 w/v%)를 차례로 첨가하였다. 시약을 완전히 섞고 상온에서 15분간 방치한 후 525 nm에서 흡광도를 측정하여 부신중의 ascorbic acid 함량을 측정하였다(Zannoni 등, 1974).

#### 통계처리

모든 실험결과는 평균치와 표준오차를 사용하여 나타내었고, 각 군간의 비교는 Student's *t*-test 및  $\chi^2$ -test를 사용하였으며, 대조군과 비교하여 P 값이 5% 미만일 때를 통계학적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

## 실험결과

### 뇌허혈에 미치는 영향

**Table I.** Histological evidences for neuroprotective effects of *l*-muscone and musk from ischemia-induced brain damage

Treatment	n	Dose (mg/kg, p.o.)	Neuronal necrosis	Edema	Hemorrhage
Control	5	-	+++	+++	+++
<i>l</i> -Muscone	5	0.15	+++	++	+
	5	0.45	++	-	++
	5	1.50	++	+	++
	5	4.50	+	+	++
Musk	5	10	+++	++	++
	5	30	++	++	++
	5	100	++	+	+
	5	300	+	+	-

-, none; +, mild; ++, moderate; +++, severe. n=number of animals in each group.

**병리조직검사**

Table I 및 Fig. 1에서 보는 바와 같이 뇌허혈 및 재관류 대조군은 뇌신경세포괴사와 세포부종 및 출혈이 극심하였으며, 사향군은 용량의존적으로 뇌세포손상이 감소되어 10 mg/kg 투여군은 심한 뇌세포 손상을 나타내었으나, 고용량인 300 mg/kg 투여군은 거의 정상군과 차이가 없었다. *l*-Muscone 투여군 역시 사향군에서와 같이 용량에 따른 뇌세포손상 차이를 나타내었으며, 특히 4.5 mg/kg 투여군에서 뇌신경세포 괴사는 미약하였으나, 다소의 세포부종과 출혈을 나타내었다.

**신경학적검사**

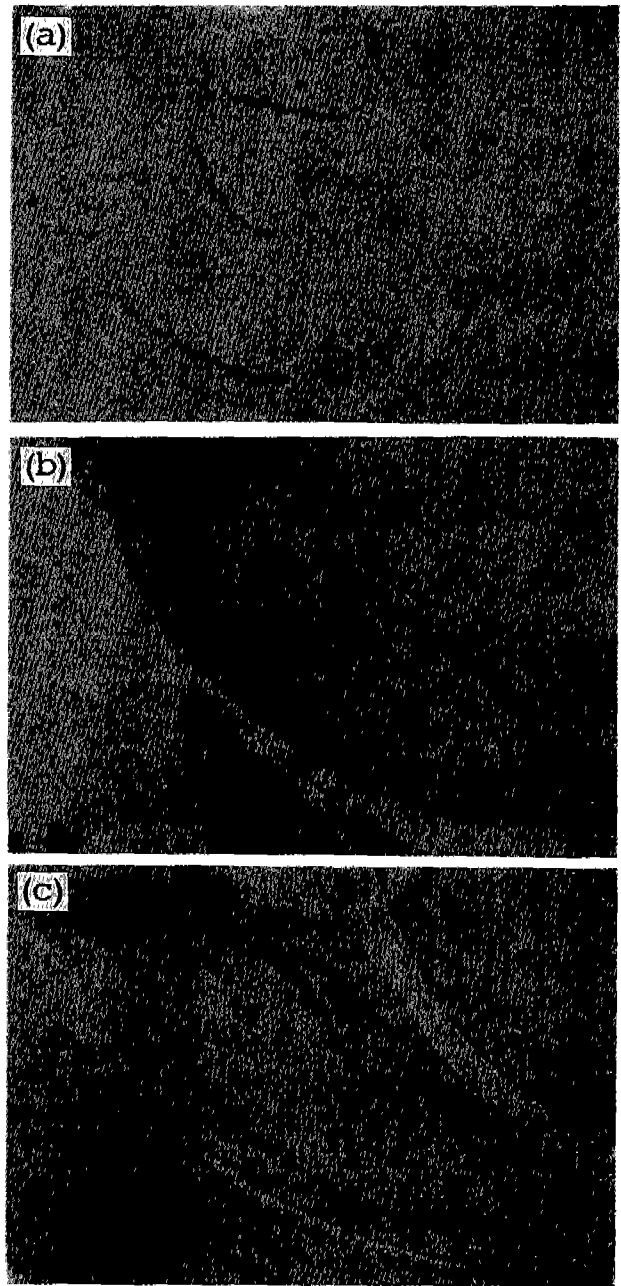
Table II에서 보는 바와 같이 허혈후 24시간이 지난 다음 신경 결손정도는 사향군 및 *l*-muscone군에서 대조군과 차이가 없었다.

**ATP 함량**

Table III에서 보는 바와 같이 정상 gerbil brain에서의 ATP 함량은 0.90  $\mu$ mole/g brain tissue였으나, 허혈 20분 후 재관류 30분에 0.22  $\mu$ mole/g brain tissue까지 급격히 감소하였다. 사향군은 전투여군에서 대조군에 비해 유의성있는 ATP 증가를 나타내었으며 특히 30 mg/kg군과 300 mg/kg군은 정상치까지 ATP 함량을 증가시켰다. *l*-Muscone군에서도 0.45 mg/kg군과 1.5 mg/kg군에서 대조군에 비해 유의성있게 증가하였다.

**Lactate 함량**

Table III에서 보는 바와 같이 정상 gerbil brain에서의 lactate 함량은 6.33  $\mu$ mole/g brain tissue였으나, 허혈 및 재관류를 실행한 대조군에서는 9.72  $\mu$ mole/g brain tissue로 유의성 있게 증가하였다. 사향군은 전 용량투여군에서 대조군과 차이를 나타내지 않았으나, *l*-muscone군은 고용량인 4.5 mg/kg 투여군을 제외한 전 투여용량에서 대조군에 비해 유의성있게 감소하였으며 이는 정상군의 lactate 함량과 비슷하였다.



**Fig. 1.** Representative photomicrographs of neuronal preservation in 2- $\mu$ m H & E-stained sections from vehicle-treated (A), 300 mg/kg musk-treated (B) and 4.5 mg/kg *l*-muscone-treated (C) gerbil brain 24 hrs after 20 min unilateral carotid artery occlusion ( $\times 40$ ). This photo also shows hippocampal field.

**Lipid peroxidation 측정**

Table III에서 보는 바와 같이 정상 gerbil brain에서 lipid peroxidation의 지표인 MDA는 2.69 nmole/mg protein이었으나, 허혈 및 재관류 후 4.32 nmole/mg protein으로 유의성 있게 증가하였다. 사향은 고용량군인 300 mg/kg 투여군만이 대조군에 비하여 유의성 있게 감소되었으며, *l*-muscone

**Table II.** Effects of *l*-muscone and musk on neurological change after ischemia in gerbils

Treatment	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i> )	Neurological grade
Control		1.38±0.26
<i>l</i> -Muscone	0.15	2.00±0.45
	0.45	1.80±0.49
	1.50	1.60±0.40
	4.50	1.80±0.49
Musk	10	1.20±0.20
	30	1.80±0.49
	100	1.40±0.40
	300	1.40±0.40

Values are means ± S.E. for 5 to 8 gerbils per group.

은 0.45 mg/kg 투여군을 제외한 전 용량군에서 대조군에 비해 유의성 있게 감소하였으며 이는 정상군의 MDA치와 비슷하였다.

### 중추신경계에 미치는 영향

#### Hexobarbital 유도 수면시간에 대한 작용

사향 100 및 300 mg/kg, *l*-muscone 10 및 30 mg/kg을 경구투여하였을 때의 결과를 Table IV에 나타내었다. 사향을 투여한 군에서 수면시간에 별 다른 영향을 관찰할 수 없었다. 또 *l*-muscone 30 mg/kg 투여군에서 수면시간이 대조군에 비하여 길어졌으나, 통계학적으로 유의적인 차이는 아니었다. Chlorpromazine · HCl 4 mg/kg 투여군에서는 수면시간이 유의성 있게 연장되었다. 따라서, 사향이나 *l*-muscone이 hexobarbital 수면시간에 큰 영향을 미친다고 인정되지는 않는다.

#### 최대 전기 자극에 대한 작용

**Table IV.** Effects of *l*-muscone and musk on hexobarbital-induced sleeping time

Treatment	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i> )	No. of mice	Onset of sleeping (sec)	Sleeping time (sec)	Increment (%)
Control		10	179.4±17.2	589.1±70.0	-
<i>l</i> -Muscone	10	10	176.7±10.0	571.1±94.9	-3.1
	30	10	181.9±10.8	991.5±435.1	68.3
Musk	100	10	203.8±17.1	472.8±61.4	-19.7
	300	10	190.0±11.5	505.9±90.2	-14.1
Chlorpromazine · HCl	4	10	132.9±11.9*	1048.9±162.6*	78.1

Significantly different from the control group (\**p*<0.05 in Student's *t*-test).

**Table V.** Effects of *l*-muscone and musk on maximal electric shock-induced seizures

Treatment	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i> )	No. of tested mice	No. of survived mice	Death rate (%)	Convulsion time (sec)	Death time (sec)
Control		10	5	50	117.8±31.0	37.8± 3.2
<i>l</i> -Muscone	10	10	4	60	97.3±24.3	40.7± 4.9
	30	10	4	60	96.3±15.2	50.0±11.0
Musk	100	10	8	20	95.1±21.1	39.0± 3.0
	300	10	6	40	88.7±17.1	38.8± 3.4
Phenobarbital · Na	50	10	10 <sup>#</sup>	0	15.6±1.3*	-

Significantly different from the control group (<sup>#</sup>*p*<0.05 in  $\chi^2$ -test, \**p*<0.01 in Student's *t*-test).

**Table III.** Effects of *l*-muscone and musk on levels of ATP, lactate and lipid peroxide in gerbil brain following ischemia and reperfusion

Treatment	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i> )	ATP ( $\mu$ mol/g brain)	Lactate ( $\mu$ mol/g brain)	MDA (nmole/mg protein)
Normal		0.90±0.16	6.33±0.16	2.69±0.13
Control		0.22±0.03 <sup>##</sup>	9.72±1.35 <sup>#</sup>	4.32±0.30 <sup>##</sup>
<i>l</i> -Muscone	0.15	0.27±0.07 <sup>#</sup>	5.88±0.14*	2.84±0.09**
	0.45	0.33±0.04 <sup>#</sup>	6.12±0.23*	3.56±0.12 <sup>##</sup>
	1.5	0.31±0.03 <sup>#</sup>	6.09±0.16*	2.83±0.09**
	4.5	0.29±0.02 <sup>#</sup>	6.59±0.12	2.78±0.09**
Musk	10	0.47±0.15*	6.49±0.15	4.02±0.03 <sup>##</sup>
	30	0.82±0.06**	7.04±0.36	3.58±0.17 <sup>##</sup>
	100	0.51±0.14*	6.55±0.58	3.55±0.22 <sup>##</sup>
	300	0.68±0.06**	6.61±0.37	3.31±0.09 <sup>##</sup>

Values are means ± S.E. for 5 to 10 gerbils per group. Significantly different from the control group (\**p*<0.05, \*\**p*<0.01 in Student's *t*-test). Significantly different from the normal group (<sup>#</sup>*p*<0.05, <sup>##</sup>*p*<0.01 in Student's *t*-test).

이 결과를 Table V에 표시하였다. 생쥐에 50 mA, 0.1초의 전류를 통과시켰을 때에 대조군은 50%의 사망율을 보였는데, 사향 100 및 300 mg/kg을 투여하였을 때에는 각기 20 및 40%의 다소 낮은 사망율을 보였다. 그러나 이는 대조군에 비하여 유의성 있는 차이는 아니었고 경련지속성이나 사망도달 시간에 있어서도 대조군에 비하여 유의성 있는 차이가 없었다. 또 *l*-muscone 10 및 30 mg/kg을 경구투여 하였을 경우에는 모두 60%의 사망율을 보였고 경련시간은 사망도달시간과 함께 대조군에 비하여 유의성 있는

**Table VI.** Effects of *l*-muscone and musk on pentetrazol-induced seizures

Treatment	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i> )	No. of used mice	No. of convulsed mice	Onset of convulsion (sec)	Increment (%)
Control		10	10	274.6± 62.5	-
<i>l</i> -Muscone	10	10	10	250.8± 63.2	-8.7
	30	10	10	279.9± 66.1	1.9
Musk	100	10	10	394.3± 84.1	43.6
	300	10	10	288.8± 120.1	5.2
Phenobarbital · Na	100	10	0*	-	-

Significantly different from the control group (\**p*<0.01 in  $\chi^2$ -test).

차이를 인정할 수 없었다.

**Pentetrazol 유발 경련에 대한 작용**

이 결과를 Table VI에 나타내었다. 사향 100 및 300 mg/kg, 그리고 *l*-muscone 10 및 30 mg/kg을 투여한 실험군은 대조군에서와 마찬가지로 경련이 억제되지 않았다. 경련도 말 시간을 측정된 결과도 유의성 있는 차이를 나타내지 아니하였다.

**Strychnine 유발 경련 치사에 대한 작용**

이 결과를 Table VII에 나타내었다. 사향 및 *l*-muscone 투여군에서 strychnine유발 경련으로 인한 사망율이 감소되지 못하였다. 또 사망도말시간도 유의성 있는 차이가 인정되지 않았다.

**Rotarod 시험**

Table VIII에서 보는바와 같이 rotarod시험에서는 정상군은 낙하생쥐가 한 마리도 없는 반면, 사향 30 mg/kg과 100 mg/kg 용량에서 각각 4마리, 5마리, *l*-muscone 0.45 mg/kg과 4.5 mg/kg 용량에서 각각 4마리의 생쥐가 낙하하여 유의성있는 진정작용을 나타내었다.

**자발운동능에 대한 작용**

Table IX에서 보는 바와 같이 자발운동능은 정상군이 1087.8인 반면에 사향 30 mg/kg, 100 mg/kg과 300 mg/kg

**Table VII.** Effects of *l*-muscone and musk on strychnine-induced seizures and mortality

Treatment	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i> )	No. of used mice	No. of died mice	Death time (sec)	Increment (%)
Control		10	10	275.0± 21.2	-
<i>l</i> -Muscone	10	10	10	261.9± 18.4	-4.8
	30	10	10	267.8± 23.0	-2.6
Musk	100	10	10	457.5± 193.8	66.4
	300	10	10	300.7± 30.5	9.3
Phenobarbital	100	10	0*	-	-

Significantly different from the control group (\**p*<0.01 in  $\chi^2$ -test).

**Table VIII.** Effects of *l*-muscone and musk on rotarod test in mice

Treatment	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i> )	No. of tested mice	No. of fallen mice
Control		12	0
<i>l</i> -Muscone	0.15	12	0
	0.45	12	4*
	1.5	12	2
	4.5	12	4*
Musk	10	12	2
	30	12	4*
	100	12	5*
	300	12	3
Chlorpromazine · HCl	10	12	10**

Significantly different from the control group (\**p*<0.05, \*\**p*<0.01 in  $\chi^2$ -test).

용량에서 각각 664.0, 549.3, 538.5로 유의적으로 감소하였고, *l*-muscone의 경우도 0.15 mg/kg과 1.5 mg/kg 용량에서 각각 878.8, 730.5로 유의성 있는 감소를 나타내었다.

**호흡곤란에 미치는 영향**

Urethane투여로 인하여 억제된 호흡에 미치는 *l*-muscone의 영향을 Table X에 나타내었다. *l*-Muscone 50 mg/kg, 100 mg/kg을 정맥내 투여시, 대조군인 0.5% CMC-Na-saline 투여군에서의 미약한 변화율(약 -0.8~2.6%)과 비교하였을 때, 분당 호흡수가 유의적으로 증가(약 8~10%)되었으며, 호흡심도는 보다 크게 유의성 있게 증가(약 10~29%)되었다. 이러한 *l*-muscone의 작용은 doxapram · HCl 20 mg/kg 투여군보다는 약하였으나, 그 작용양식이 유사하였으며, 양성대조군으로 사용된 doxapram · HCl은 호흡수의 급증(약 36%)과 호흡심도의 현저한 증가(약 44~69%)를 나타냈다.

**스트레스에 미치는 영향**

**Table IX.** Effects of *l*-muscone and musk on spontaneous activities in mice

Treatment	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i> )	No. of mice	Spontaneous activity (Means±S.E.)
Control		8	1087.8±38.8
<i>l</i> -Muscone	0.15	8	878.8±29.4**
	0.45	8	802.3±115.3
	1.5	8	730.5±85.8*
	4.5	8	681.3±162.3
Musk	10	8	759.5±136.0
	30	8	664.0±96.0**
	100	8	549.3±66.5**
	300	8	538.5±105.8**
Chlorpromazine	5	10	312.8±78.9**

Significantly different from the control group (\**p*<0.05, \*\**p*<0.01 in Student's *t*-test).

**Table X.** Effects of *l*-muscone on the respiration suppressed by urethane in rats

Treatment	Dose (mg/kg, <i>i.v.</i> )	No. of rats	Respiration rate (% change)		Respiration depth (% change)	
			3 min <sup>1</sup>	10 min	3 min	10 min
Control		8	-0.4±1.2	-0.8±0.7	2.6±1.3	0.8±2.6
<i>l</i> -Muscone	50	4	8.6±4.0*	8.0±3.0**	10.2±8.8	19.0±10.3*
	100	4	10.0±5.0*	7.5±6.1	24.3±13.3*	29.1±8.6**
Doxapram · HCl	20	4	36.3±13.9**	-2.2±10.7	69.2±24.0**	44.0±17.5**

Significantly different from the control group (\**p*<0.05, \*\**p*<0.01 in Student's *t*-test). <sup>1</sup>Time after drug dose.

*l*-Muscone 및 사향의 스트레스에 미치는 영향을 살펴보면 Table XI에서 보는 바와 같이 스트레스 24시간 부신피부신은 사향 10 mg/kg 및 *l*-muscone 1.5, 4.5 mg/kg 투여군에서 유의적으로 억제되었으나 용량의존성은 나타내지 않았다. 비장의 중량은 스트레스 부과에 의하여 342.4 mg/100 g b.wt.에서 178.9 mg/100 g b.wt.으로 현저히 감소하였으나, *l*-muscone 및 사향의 전용량에서 대조군과 차이가 없었다. 부신내 ascorbic acid 함량은 24시간 스트레스 유도에 의해 698.3 mg/100 g ad.wt.에서 443.8 mg/100 g ad.wt.로 현저히 감소되었으며, 이러한 감소는 사향 10, 30, 100, 300 mg/kg 전용량과 *l*-muscone 1.5 mg/kg 투여군에서 유의적으로 감소되었으나 용량의존성을 나타내지는 않았다. 사향 전용량과 *l*-muscone 1.5 mg/kg 투여군은 정상적인 흰쥐의 부신내 ascorbic acid 함량치까지 증가시켰다.

## 고 찰

뇌출혈, 뇌경색, 동맥경화증 등 뇌혈관 장애로 뇌로의 혈

**Table XI.** Effects of *l*-muscone and musk on adrenal weight, spleen weight and adrenal ascorbate in restraint stress-induced rats

Treatment	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i> )	Adrenal wt. (mg/100 g b.wt.)	Spleen wt. (mg/100 g b.wt.)	Adrenal ascorbate (mg/100 g ad. wt.)
Normal		16.5±0.3	342.4±22.2	698.3±39.2
Control		20.8±0.8 <sup>##</sup>	178.9±15.1 <sup>##</sup>	443.8±45.0 <sup>##</sup>
<i>l</i> -Muscone	0.15	20.8±0.3 <sup>##</sup>	192.5±7.0 <sup>##</sup>	523.7±35.8 <sup>##</sup>
	0.45	20.1±1.4 <sup>#</sup>	188.0±11.4 <sup>##</sup>	470.9±24.5 <sup>##</sup>
	1.5	18.7±0.4 <sup>##</sup>	171.8±8.1 <sup>##</sup>	610.0±18.7 <sup>**</sup>
	4.5	18.1±0.4 <sup>##</sup>	168.8±6.0 <sup>##</sup>	530.2±21.4 <sup>##</sup>
	Musk	10	18.0±0.9*	165.8±7.1 <sup>##</sup>
	30	18.7±0.9 <sup>#</sup>	173.5±12.4 <sup>##</sup>	652.6±36.5 <sup>**</sup>
	100	19.4±0.5 <sup>##</sup>	175.5±7.1 <sup>##</sup>	618.0±21.8 <sup>**</sup>
	300	18.8±1.0 <sup>#</sup>	181.4±18.5 <sup>##</sup>	703.8±65.7 <sup>**</sup>

Values are means±S.E.M. for 7 rats per group. Significantly different from the control group (\**p*<0.05, \*\**p*<0.01 in Student's *t*-test). Significantly different from the normal group (<sup>#</sup>*p*<0.05, <sup>##</sup>*p*<0.01 in Student's *t*-test).

액공급이 불충분하면 뇌에서는 부분적인 순환장애가 일어나 갑작스러운 신경장애가 나타난다. 뇌혈관 장애의 80%는 동맥혈관의 폐쇄가 원인으로 지적되고 있다. 순수한 저산소증과는 달리 허혈성 질환은 근본적인 순환계 장애로 특히 뇌허혈은 뇌조직이 그 기능을 유지할 수 없을 정도로 뇌혈류량이 감소된 상태라고 정의된다.

뇌허혈이 초래된 후 나타나는 신경변성은 해마, 대뇌피질, 선조체 및 소뇌 등의 지역에 선택적으로 일어난다(Fagg 등, 1983; Fonnum, 1984). 특히 해마의 CA1 부위 피라미드형 세포는 허혈에 매우 민감하여(Ito 등, 1975; Diemer와 Siemkiewicz, 1981; Kirino, 1982; Pulsinelli, 1982) 허혈성 신경 변성의 기전 연구에 중요한 대상이 되고 있다.

뇌허혈에 대한 정확한 발생기전은 아직 알려져 있지 않으나, Mies 등(1990)은 허혈성 뇌에서 에너지대사 관련물질(ATP와 그의 대사체)을 측정하여 glucose 이용률의 저하를 보고하였으며, Sokoloff 등(1977)도 같은 결과를 보여 주었으나, 이와는 달리 Munekata와 Hossmann(1987)은 허혈후 재판류 초기의 영양분의 공급감소와 저산소가 에너지 대사의 손상을 야기시키지는 않는다고 한다. 과혈당(hyperglycemia)은 일시적인 뇌허혈에 의해 야기되는 뇌손상을 증가시킨다(Kalimo 등, 1981). 이와 같은 현상에 대해 정확한 작용기전은 알 수 없으나, 뇌허혈중 과혈당이 뇌내 젖산증가(Combs 등, 1990)와 산증(acidosis)이 가속화되므로(Smith 등, 1986) 많은 연구자들은 이 두가지 현상이 뇌허혈 손상의 잠재적인 매개체라 여기고 있다. 실제로 Combs 등(1986)의 연구에 따르면 해당작용(glycolysis)을 차단하면 과혈당으로 인한 뇌허혈 사망률을 줄일 수 있다고 한다.

뇌허혈이 지속되는 시간이 길고 그 정도가 심하다면 뇌허혈만으로도 뇌손상을 초래할 수 있다. 그러나, 대부분의 뇌허혈은 일시적이며 뇌허혈 당시보다는 재판류시에 산소가 조직으로 다시 공급될 때 조직손상이 일어난다(Hall 등, 1988). 재판류 손상 기전 중에서 활성산소(free radical)의 역할에 많은 관심이 모아지고 있다. 뇌허혈 기간동안 칼슘이 증가된 상태에서 산소가 재공급 되면 xanthine oxidase나 NADPH에 의해 산소분자는 superoxide anion(O<sub>2</sub><sup>-</sup>)으로 변화된다. 이렇게 생성된 O<sub>2</sub><sup>-</sup>는 정상상태에서는 효소에 의해 물과 산소분자로 변화되거나 무독화되어지나 뇌허혈 상태

에서는 이들 효소가 감소되고 O<sub>2</sub><sup>-</sup> 및 과산화수소와 같은 산소대사물 생성이 오히려 많아지므로 O<sub>2</sub><sup>-</sup>와 과산화수소는 세포막을 통과하여 비교적 항산화 방어기전이 적게 작용하는 세포외 공간으로 이동하게 된다. 또한 이들은 Fe<sup>2+</sup>의 존재하에서 독성이 매우 강한 hydroxyl radical로 쉽게 전환되어 여러 효소의 기능을 변동시키거나 지질 과산화(lipid peroxidation)를 일으켜 막의 유동성과 막을 통한 이온의 농도차(ionic gradient)를 변동시켜 세포손상을 일으킨다(Sneling 등, 1987).

이와같이 최근 허혈성 장애에 대한 병태생리학적 기전연구가 진전됨에 따라 허혈성 뇌손상의 약리학적 예방 및 치료제 개발이 활발해지고 있다. 따라서 이들의 약효를 검색하기 위해서는 무엇보다 적절한 동물모델 확립이 필수적이며 이제까지의 허혈성 뇌장애의 실험적 검토에는 흰쥐나 gerbil이 주로 이용되어져 왔다. 즉, global brain ischemia의 경우 개와 같은 대동물 또는 본 실험에 이용한 Mongolian gerbil(*Meriones unguiculatus*)이 재현성 있고 유용한 동물모델로 확립되어 있으나(Lysko 등, 1992; Hofer 등, 1993) focal brain ischemia 동물모델에 대해서는 여전히 많은 논란이 있다(Agnati 등, 1991; Tamura 등, 1984).

또한, 최근에는 분자생물학적 수법이 진보됨에 따라 유전자 변이 마우스가 뇌허혈 병태 해명에 응용되나 이 역시 아직도 선택적 뇌신경세포괴사가 불분명하여 이에 대한 연구가 더 진행되어야 한다(寺島豊秋 등, 1995).

예상하였던 바와 같이, 사향 및 *l*-muscone은 병리조직검사서 해마부위의 뇌신경세포괴사, 부종 및 출혈을 용량의존적으로 억제하여 뇌신경세포 손상을 억제하였다.

ATP 함량은 사향 및 *l*-muscone 모두 뇌허혈 및 재관류로 인한 ATP 감소를 억제하였고, lactate 함량은 *l*-muscone군에서 대조군에 비해 유의성있는 lactate 생성 억제효과를 보여주었다.

Lipid peroxidation은 *l*-muscone군에서 대조군에 비해 유의성있는 감소를 나타내었다. 이러한 결과는 세포내 에너지 대사 개선작용 및 lipid peroxidation 등을 억제하는 항산화작용 등을 통한 뇌신경세포손상을 억제하는 작용이 있음을 시사한다.

중추신경계에 미치는 영향은 Mukhopadhyay 등(1973)이 사향이 hexobarbitone에 의한 수면시간을 감소시키는 작용으로 보아 중추흥분효과가 있을 것으로 추정하였으나, 본 연구에서는 두 검체 모두 hexobarbital 유발 수면시간에 유의적인 영향을 미치지 않았다. 자발운동능에 대한 영향은 *l*-muscone 및 사향 투여군에서 정상군에 비해 유의성 있는 자발운동능 감소를 나타내었는데, 이 결과는 사향투여에 의해 생쥐의 자발운동능의 감소를 보고한 Tokunaga 등(1987)의 결과와 일치한다.

*l*-Muscone 및 사향의 진정작용은 rotarod시험을 통해 모

든 투여군에서 정상군에 비해 유의성 있는 진정작용을 나타내었으나, 항경련작용은 전기자극경련, pentetrazol 유발 경련, strychnine 유발경련에 대하여 두 검체 모두 길항하지 않았다.

호흡곤란에 미치는 영향은 urethane으로 억제된 호흡에 대하여 *l*-muscone군은 호흡수와 호흡심도의 증가를 나타내어 호흡흥분작용이 인정되었다.

또한, 구속스트레스가 흰쥐에 부과되었을 때 부신의 비대 및 부신내 ascorbic acid의 함량 감소, 비장의 위축 등을 평가지표로 하여 사향과 *l*-muscone의 항스트레스 효과를 살펴보면, 비장의 중량은 스트레스 부과시와 차이가 없었으나, 사향 10 mg/kg 및 *l*-muscone 1.5, 4.5 mg/kg 투여군에서 유의적으로 부신의 비대가 억제되었다. 부신내 ascorbic acid 함량치는 24시간 스트레스 유도에 의해 698.3 mg/100 g ad.wt.에서 443.8 mg/100 g ad.wt.로 현저히 감소되었으며, 이러한 감소는 사향 10, 30, 100, 300 mg/kg 전용량과 *l*-muscone 1.5 mg/kg 투여에 의해 유의적으로 억제되었다.

이러한 실험결과를 통해 *l*-muscone은 사향과 유사한 뇌허혈에 대한 개선작용, 중추신경계에 대해 진정작용, 호흡흥분작용 및 항스트레스작용 등이 관찰되어 *l*-muscone이 사향의 대체약물이 될 수 있음을 확인하였다.

### 감사의 말씀

이 실험은 1996년도 조선무약(자)의 연구비 지원에 의하여 수행되었으며, 본 실험을 수행하는데 도와주신 성균관대학교 대학원 약학과 이유범, 윤기욱, 이해리씨께 감사드립니다.

### 참고문헌

Agnati, L. F., Zoli, M., Kurosawa, M., Benfenati, F., Biagini, G., Zini, I., Hallstrom, A., Ungerstedt, U., Toffano, G. and Fuxe, K. (1991). A new model of focal brain ischemia based on the intracerebral injection of endothelin-1. *Ital. J. Neurol. Sci., Suppl.* 2, 49-53.

Araki, Y. and Ueki, S. (1972). Changes in sensitivity to convulsion in mice with olfactory bulb ablation. *Jap. J. Pharmacol.* 22, 447-456.

Bederson, J. B., Pitts, L. H., Germano, S. M., Nishimura, M. C., Davis, R. L. and Bartkowski, H. M. (1986). Evaluation of 2, 3, 5-triphenyltetrazolium chloride as a stain for detection and quantification of experimental cerebral infarction in rats. *Stroke* 17, 1304-1308.

Bradford, M. M. (1976). A rapid and sensitive method of the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein dye binding. *Anal. Biochem.* 72, 248.

Combs, D. J., Dempsey, R. J., Maley, M., Donaldson, D. and Smith, C. (1990). Relationship between plasma glucose, brain lactate, and intracellular pH during cerebral ischemia



- in gerbils. *Stroke* **21**, 936-942.
- Combs, D. J., Reuland, D. S., Martin, D. B., Zelenock, G. B. and D'Alecy, L. G. (1986). Glycolytic inhibition by 2-deoxyglucose reduces hyperglycemia-associated mortality and morbidity in the ischemic rat. *Stroke* **17**, 989-994.
- Diemer, N. H. and Siemkiewicz, E. (1981). Regional neuron damage after cerebral ischemia in normo and hypoglycemic rats. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **7**, 217-227.
- Dunham, N. W., Miya, T. S. and Edwards, C. D. (1957). Pharmacological activity of a series of basic esters mono- and dialkyl malonic acid. *J. Am. Pharm. Assoc.* **46**, 208-209.
- Fagg, G. E. and Foster, A. C. (1983). Amino acid transmitters and their pathways in the mammalian central nervous system. *Neuroscience* **9**, 701-709.
- Fonnum, F. (1984). A neurotransmitter in mammalian brain, *J. Neurochem.* **42**, 1-11.
- Gutmann, I. and Wahlefeld, A. W. (1974). Determination with lactate dehydrogenase and NAD. In *Methods of Enzymatic Analysis*. Verlag Chemie Academic Press.
- Hall, E. D., Pazara, K. E. and Braughler, J. M. (1988). 21-Aminosteroid lipid peroxidation inhibitor U74006F protects against cerebral ischemia in gerbils. *Stroke* **19**, 997-1002.
- Hofer, R. E., Christopherson, T. J., Scheithauer, B. W., Milde, T. H. and Lanier, W. L. (1993). The effect of a platelet activating factor antagonist (BN 52021) on neurologic outcome and histopathology in a canine model of complete cerebral ischemia. *Anesthesiol.* **79**, 347-353.
- Ito, U., Spatz, M., Walker, J. T. Jr. and Klatzo, I. (1975). Experimental ischemia in mongolian gerbils I light microscopic observations. *Acta Neuropathol. (Berl)* **32**, 209-223.
- Kalimo, H., Rehncrona, S., Soderfeldt, B., Olsson, Y. and Siesjo, B. K. (1981). Brain lactic acidosis and ischemic cell damage: 2. Histopathology. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **1**, 313-327.
- Kimura, M., Suzuki, J., Miura, K. and Watanabe, H. (1986). The sedative effects by muscone, a musk component, on mice. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU* **3**, 324-325.
- Kinuta, Y., Kikuchi, H., Ishikawa, M., Kimura, M. and Itokawa, Y. (1989). Lipid peroxidation in focal cerebral ischemia. *J. Neurosurg.* **71**, 421-429.
- Kirino, T. (1982). Delayed neuronal death in gerbil hippocampus following ischemia. *Brain Res.* **239**, 57-59.
- Kontos, H. A. and Wei, E. P. (1986). Superoxide production in experimental brain injury. *J. Neurosurg.* **64**, 803-807.
- Lamprecht, W. and Trautschold, I. (1974). Determination with hexokinase and glucose-6-phosphate dehydrogenase. In *Methods of Enzymatic Analysis*. Verlag Chemie Academic Press.
- Lysko, P. G., Lysko, K. A., Yue, T., Webb, C. L., Gu, J. and Feurstein, G. (1992). Neuroprotective effects of carvedilol, a new antihypertensive agent, in cultured rat cerebellar neurons and in gerbil global brain ischemia. *Stroke* **23**, 1630-1636.
- MacDermott, A. B., Mayer, M. L., Westbrook, G. L., Smith, S. J. and Barker, J. L. (1986). NMDA-receptor activation increase cytoplasmic calcium concentration in cultured spinal cord neurons. *Nature* **321**, 519-522.
- Masugi, F. and Ngamura, T. (1976). Effect of vitamin E deficiency on the level of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase and lipid peroxide in rat liver. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* **46**, 187-191.
- Matsubara, T. (1990). Pharmacological studies of civetone, a fragrant component, in civet. Comparison with actions of muscone on cardiovascular and respiratory systems. *富山薬研年報* **17**, 42-48.
- Meyer, F. B. (1989). Calcium, neuronal hyperexcitability and ischemic injury. *Brain Res. Rev.* **14**, 227-243.
- Mies, G., Paschen, W. and Hossmann, K. A. (1990). Cerebral blood flow, glucose utilization, regional glucose, and ATP content during the maturation period of delayed ischemic injury in gerbil brain. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **10**, 638-645.
- Mishra, R. K., Arora, R. B. and Seth, S. D. S. (1962). Anti-inflammatory effect of musk. *J. Pharm. Pharmacol.* **14**, 830-831.
- Mukhopadhyay, A., Seth, S. D. S. and Bagchi, N. (1973). Cardiac and CNS actions of musk. *Ind. J. Pharm.* **35**, 169-170.
- Munekata, K. and Hossmann, K. A. (1987). Effect of 5-minute ischemia on regional pH and energy state of the gerbil brain: relationship to selective vulnerability of the hippocampus. *Stroke* **18**, 412-417.
- Nahorski, S. R. (1975). Behavioural supersensitivity to apomorphine following cerebral dopaminergic denervation by 6-hydroxydopamine. *Psychopharmacologia* **42**, 159-162.
- Pulsinelli, W. A., Briery, J. B. and Plum, F. (1982). Moderate hypoglycemia augments ischemic brain damage; a neuropathologic study in the rat. *Neurology* **32**, 1239-1246.
- Sano, T. (1936). Über die maennlich sexualhormonartige Wirkung des Moschus. *J. Pharm. Soc. Japan* **56**, 913-914.
- Sano, T. (1937). Über die maennlich sexualhormonartige substanz des Moschus. *J. Pharm. Soc. Japan* **57**, 851-852.
- Smith, M. L., Von Hanwehr, R. and Siesjo, B. K. (1986). Changes in extra- and intracellular pH in the brain during and following ischemia in hyperglycemic and in moderately hypoglycemic rats. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **6**, 574-583.
- Snelling, L. K., Ackerman, A. D., Dean, J. M., North, M. C. and Traystman, R. J. (1987). The effects of superoxide dismutase on neurological recovery (Cerebral blood flow and evoked potentials) following global cerebral ischemia (abstract). *Anesthesiology* **67**, A 153.
- Sokoloff, L., Reivich, M., Kennedy, C., Des Rosiers, M. H. and Shinohara, M. (1977). The [<sup>14</sup>C] deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J. Neurochem.* **28**, 299-306.
- Swinyard, E. A., Brow, W. C. and Goodman, L. S. (1952). Comparative assays of antiepileptic drugs in mice and rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **106**, 319-330.
- Tamura, A., Graham, D. I., McCulloch, J. and Teasdl, G. M. (1984). Focal cerebral ischemia in the rat; description of technique early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion. *J. Cereb. Blood Flow*

- Metab.* **1**, 53-60.
- Taneja, V., Siddiqui, H. H. and Arora, R. B. (1973). Studies on the anti-inflammatory activity of *Moschus moschiferus* (Musk) and its possible mode of action. *Ind. J. Physiol. Pharmac.* **17**(3), 241-247.
- Tokunaga, S., Kimura, M. and Kimura, I. (1987). Comparison of both sedative effects on mice and cardiotoxic effects on guinea-pig papillary muscles by musk water extract and by sheep testis MeOH extract. *J. Med. Pharm. Soc. Wakan-Yaku* **4**, 276-277.
- Watanabe, T., Yuki, S., Egawa, M. and Nishi, H. (1994). Protective Effects of MCI-186 on cerebral ischemia: possible involvement of free radical scavenging and antioxidant actions. *J. Pharm. Exp. Ther.* **268**, 1597-1604.
- Woodbury, L. A. and Davenport, V. D. (1952). Design and use of a new electroshock seizure apparatus, and analysis of factors altering seizure threshold and pattern. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **92**, 97-107.
- Zannoni, V., Lynch, M., Goldstein, S. and Sato, P. (1974). A rapid micromethod for the determination of ascorbic acid in plasma and tissues. *Biochem. Med.* **11**, 41-48.
- 金在佶 (1984). 原色天然藥物大事典, 南山堂 **2**, 345.
- 寺島豊秋, 上村喜彦, 名村尙彦, 菊池晴彦 (1995). C57BL/6マウスにおける一過性前脳虚血モデル. 脳循環代謝 **7**, 157.
- 안영수, 김동구 (1996). 사향추출물 및 l-muscone의 항뇌허혈 작용, 사향 및 l-muscone의 약효·약리연구(보건복지부 제출자료).