

星香正氣散이 家兔의 頸動脈 平滑筋 緊張度 調節에 미치는 影響

金瑩均·高祐新·金鍾勳*

ABSTRACT

Effects of Sunghyangchungisan on Contractile Reactivity of Isolated Rabbit Carotid Artery

Young-Kyun Kim · Woo-Shin Ko · Jong-Hoon Kim*

*Dept. of Oriental Medicine, Graduate School, Dong Eui University

This study was undertaken to evaluate the effect of Sunghyangchungisan (SHCS) on the regulation of vascular tone. Vascular rings isolated from rabbit carotid artery were myographed isometrically in isolated organ baths and the effect of SHCS on contractile activities were determined.

SHCS relaxed the arterial rings which were pre-contracted by phenylephrine(PE). The responses to SHCS were partially dose-dependent at concentrations lower than 0.5 mg/ml. When SHCS was applied prior to the exposure to PE, it inhibited the PE-induced contraction by a similar magnitude which was comparable to the relaxation of pre-contracted arterial rings. Washout of SHCS after observing its relaxant effect resulted in a full recovery of PE-induced contractions, indicating that the action mechanism is reversible. The observation that SHCS did not change the ED₅₀ of PE on its dose-response curve ruled out the possible interaction of SHCS and α -receptor. The relaxant effect of SHCS was not affected by removal

* 동의대학교대학원 심계내과학 교실

of endothelium, and pretreatment of the arterial rings with methylene blue or nitro-L-arginine. This results suggest that the action of SHCS is not mediated by endothelium nor soluble guanylate cyclase. SHCS relaxed high K^+ -induced contractions as well, whereas it failed to relax phorbol ester-induced contractions. When contraction was induced by additive application of Ca^{2+} in arterial rings which were pre-depolarized by high K^+ in a Ca^{2+} -free solution, the relaxant effect of SHCS was attenuated by increasing the Ca^{2+} concentration. SHCS, when applied to the arterial rings pre-contracted by PE and then relaxed by nifedipine, a Ca^{2+} channel blocker, did not show additive relaxation.

From above results, it is suggested that SHCS relax PE-induced contraction of rabbit carotid artery in an endothelium-independent manner, and inhibition of Ca^{2+} influx may contribute to the underlying mechanism.

I. 緒論

人間의 生活이 都市化 産業化 되어가고 生活 水準의 向上에 따른 食生活의 變化로 平均 壽命이 延長되어 老齡化되어 갈수록 高血壓의 頻度와 分布가 높아져 가고 있다^{1,2)}. 血壓은 循環器系를 循環하는 血液이 血管壁에 미치는 側壓力을 말하고, 動脈血壓의 最大 血壓이 160mmHg 以上을 持續적으로 나타내는 것을 高血壓이라 한다³⁾. 高血壓은 長期間 持續되면 各 臟器의 機能障碍를 招來하게 되고 腦卒中, 動脈硬化症, 心肥大, 心不全, 腎不全 等の 여러 가지 合併症을 일으키게 되며^{4,7)}, 특히 腦卒中에 가장 頻도가 높은 先行 疾患이다⁸⁾.

東洋醫學에서는 高血壓을 誘發시킬 수 있는 素因을 風, 火, 痰, 虛로 보았고⁹⁻¹¹⁾, 《素門至眞要大論》에서는 “諸風掉眩, 皆屬于肝”¹²⁾으로 取扱하였으¹³⁾, 傳統的인 表現으로는 中風의 前兆證에 該當하고^{3,14-16)}, 眩暈, 頭痛, 肝陽上亢, 肝風, 中風 等の 範疇에 屬한다고 보았다¹⁷⁻¹⁹⁾. 이에 대한 治法은 疏風, 清熱瀉火, 理氣祛痰 및 補虛를 基本으로 하며^{9,20-22)}, 中風初期의 治法에 있어서는 調氣를 우선으로 하여 氣血의 疏通을 重視하고 있다^{26,27)}.

星香正氣散은 戴²⁸⁾의 《證治要訣》에서 肥人中風 痰涎壅盛에 藿香正氣散과 星香散을 合方하여

使用한 以來 康²⁹⁾은 《濟衆新編》에서 方名을 최초로 記錄하고 있으며, 本方은 理氣祛痰의 效能이 있어, 中風의 氣未盡順하고 痰未盡降하였을 때 調理之劑로 使用하고, 卒中風 昏倒, 痰塞多涎할때 牛黃清心元과 함께 투여하며, 中風뿐만 아니라 中氣, 中惡, 痰厥, 食厥 等症에 先用되는 代表的 方劑로서³⁰⁻³²⁾, 臨床에서 中風初期의 救急處方으로 널리 活用되고 있다^{4,33)}.

藿香正氣散은 解表和中·理氣化濕의 效能이 있어 外感風寒과 內傷濕滯를 兼治하고, 濕邪, 傷冷, 傷食, 中暑, 外感風寒, 不潔飲食이나 嵐瘴不正之氣에 感染되어 惹起되는 諸證을 다스려 正氣를 補하고, 通暢시키며, 아울러 氣를 暢利, 平順케하여 正常狀態로 回復시키는 處方이다.^{34,35,36)}

星香散은 王³⁷⁾의 《易簡方》에 收錄되어 治中風·痰涎潮塞·人事不省·六脈沈伏·口眼喎斜·半身不遂·不可服熱藥者에 使用되었으며, 後代에도 祛風痰·理氣의 效能으로 治中風痰盛·體肥·不渴者에 活用되고 있다³⁸⁾.

高血壓에 관한 研究로는 金³⁹⁾의 鎮肝熄風湯이 家兔의 血壓 및 血清 Total Cholesterol에 미치는 影響과 張¹⁹⁾의 高血壓의 原因과 鍼灸治療에 對한 文獻的 考察等^{8,40)} 많은 研究가 계속되고 있으며, 星香正氣散에 관한 實驗的 研究로는 安⁴¹⁾이 家猫에서 血壓 및 心搏動에 미치는 影響에 대하여 報告하였고, 文²⁷⁾이 家兔의 頭蓋內壓 및

血壓에 미치는 影響에 대해 報告하였으나, 腦血液 流入에 중요한 役割을 하는 頸動脈 平滑筋의 緊張度 調節에 미치는 影響에 관한 研究는 報告된 바가 없었다.

이에 著者는 中風初期의 救急處方으로 常用되고 있는 星香正氣散의 臨床的 效能을 立證하고자 家兎에서 腦血液 流入에 중요한 腦血管 主起始部인 頸動脈을 對象으로 여러 가지 要因으로 誘發된 血管 收縮에 미치는 星香正氣散의 血管 弛緩 效果를 實驗的으로 研究觀察한 바 다음과 같은 結論을 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實 驗

1. 動物 및 材料

1) 動物

體重 1.5- 2.5kg의 토끼(New Zealand white rabbit)를 암수 구별없이 使用하였다.

2) 藥材

星香正氣散의 處方內容은 方藥合編³⁰⁾에 依據하였으며, 本 實驗에 使用한 藥材는 市中에서 購入하여 良質의 것을 精選하여 使用하였다. 그 內容과 1貼 分量은 다음과 같다.

Prescription of Sunghyangjunggisian

韓藥名	生 藥 名	重量(g)
藿 香	<i>Herba Pogostemi</i>	5.625
蘇 葉	<i>Folium Perillae</i>	3.75
白 芷	<i>Radix Angelicae Dahuricae</i>	1.875
大腹皮	<i>Pericarpium Arecae</i>	1.875
白伏苓	<i>Poria</i>	1.875
厚 朴	<i>Cortex Magnoliae</i>	1.875
白 朮	<i>Rhizoma Atractylodis Macrocephalae</i>	1.875

陳 皮	<i>Pericarpium Citri Nobilis</i>	1.875
半夏製	<i>Tuber Pinelliae</i>	1.875
桔 梗	<i>Radix Platycodi</i>	1.875
甘草炙	<i>Radix Glycyrrhizae</i>	1.875
生 薑	<i>Rhizoma Zingiberis</i>	3.0
大 棗	<i>Fructus Zizyphi Jujubae</i>	3.0
南 星	<i>Rhizoma Arisaematis</i>	3.75
木 香	<i>Radix Saussurea</i>	3.75
	Total amount	39.750

3) 溶液 및 試藥

Phenylephrine, etylcholine, isoproterenol, methylnelblue, nitro-L-arginine(NLARG) KHS용 試藥等은 Sigma社(美國, St. Louis, MO)의 製品을 使用하였으며, phorbol 12,13-dibutyrate, nifedipine等은 Rearch Biochemicals International(美國, Natick, MA)社 製品을 使用하였다.

2. 方 法

1) 檢液의 調製

星香正氣散 10貼 分量인 397.5g을 둥근 플라스크에 넣고 蒸溜水 3,000ml를 加한 後 3時間 동안 煎湯하고 濾過液을 凍結乾燥機로 凍結乾燥하여 89.5g의 엑기스散을 얻었다.

2) 組織 分離 및 張力의 測定

토끼의 耳靜脈(ear vein)을 통하여 pentobarbital sodium (20 mg/kg)을 注入하여 麻醉한 後 頸動脈을 摘出하였다. 摘出した 組織을 찬 Krebs-Henseleit 溶液 (KHS)에 넣고 立體顯微鏡(stereomicroscope) 下에서 眼科用 微細 가위와 핀셋을 利用하여 動脈 組織을 損傷하지 않도록 注意하여 周圍의 結合組織을 除去한 後 두께 1.5 mm의 크기로 切斷하여 動脈環(arterial ring)을 만들었다. 動脈環을 KHS가 들어 있는

組織 培養器(organ chamber)에 넣고 L 자형 스테인레스 고리를 이용하여 張力 變換機 (Grass FT-03)에 固定시키고 基礎張力으로 1 g의 張力을 加하였다.

實驗에 使用한 KHS의 組成은(단위 mM) NaCl 115, KCl 4.7, CaCl₂ 2.5, MgCl₂ 1.2, NaHCO₃ 25, KH₂PO₄ 1.2, Dextrose 10이었다. 溶液을 37°C로 維持하면서 95% O₂/ 5% CO₂ 混合가스를 供給하였다.

實驗 始作 前 2 時間 동안 平衡시킨 後 1 μM의 phenylephrine으로 血管의 收縮 反應을 觀察하여 反應이 安靜된 後 實驗을 始作하였다. 實驗 期間 동안 每 20分마다 溶液을 갈아주면서 1 g의 基礎 張力이 維持되도록 調節하였다. 筋收縮의 變化는 等尺性 收縮 (isometric contraction)을 張力 變換機(Grass FT-03)로 測定하여 生理記錄機(Grass polygraph 7E)로 記錄하였다.

血管 內皮細胞를 除去할 必要가 있을 때에는 가는 나무봉을 利用하여 血管 內面을 가볍게 문질러 內皮細胞 除去 (denuded endothelium) 標本을 만들었다. 血管 內皮細胞가 완전히 除去되었는지는 1 μM의 phenylephrine으로 收縮을 誘發한 後 acetylcholine에 의한 弛緩 反應의 消失 有無를 觀察하여 確認하였다. Fig. 1은 內皮細胞를 除去하지 않은 표본(A)과 內皮細胞를 除去한 標本(B)에서 acetylcholine에 대한 反應을 記錄한 것으로 內皮細胞 存在시 phenylephrine으로 收縮을 誘發한 後 acetylcholine을 投與하면 1 μM에서 50% 以上, 10 μM에서는 90% 以上 弛緩되는 樣相을 보이고 있으나, 內皮細胞를 除去한 標本에서는 acetylcholine에 의한 弛緩 反應이 사라짐을 보여준다.

3) 資料分析

實驗 結果는 3 마리 以上의 다른 토끼에서 分離한 6개 以上의 實驗 標本에서 얻은 結果를 分析하여 平均 ± 標準誤差로 나타내었고, 두 그룹간의 平均의 差異를 檢定할 必要가 있을 때에

는 student's t-test로 檢定하여 p<0.05일 때 有意한 差異가 있는 것으로 간주하였다.

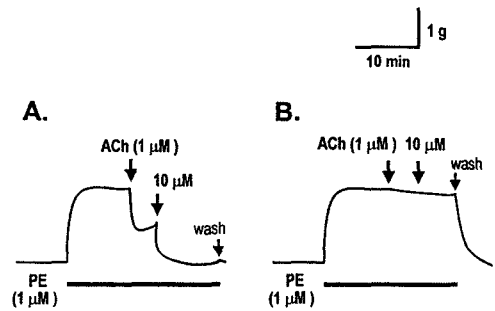


Fig. 1. Typical tracings of the effect of acetylcholine(Ach) on phenylephrine (PE) -induced contractions in rabbit carotid artery in the presence(A) and absence(B) of endothelium.

III. 實驗 成績

1. Phenylephrine에 의한 收縮에 미치는 星香正氣散의 弛緩 效果

Fig. 2A에 나타낸 結果는 內皮細胞를 除去하지 않은 토끼 頸動脈環을 1 μM의 phenylephrine으로 收縮시킨 後 星香正氣散을 添加하였을 때 나타나는 弛緩 效果를 記錄한 것이다. 星香正氣散을 附加적으로 添加시 0.1 mg/ml에서 0.5 mg/ml의 濃度까지는 濃度에 依存的으로 弛緩 效果가 增加하는 樣相을 보였으며, 0.5 mg/ml에서 보인 弛緩 效果는 53.4 ± 10.2 %이었다.

星香正氣散을 phenylephrine을 處理하기 前에 前處置하였을 때에도 後處置하였을 때와 類似한 樣相의 抑制 效果를 보였으며, 基礎 張力에는

弛緩 效果를 보이지 않았다(Fig. 2B). Fig. 2B에 나타난 結果에서 星香正氣散을 處置 後 KHS로 洗滌하고 다시 phenylephrine을 投與하면 원래 크기의 收縮을 回復하여, 星香正氣散의 弛緩 效果가 可逆的임을 보여준다. 結果를 圖表로 나타 내지는 않았지만 前處置 時間은 弛緩 效果에 有意한 影響을 주지 않았다.

Fig. 3은 위의 前處置 및 後處置한 경우의 結果를 綜合하여 濃度-反應 曲線으로 나타난 것으로 前處置한 경우와 後處置한 경우 모두 비슷한 樣相의 弛緩 效果를 나타내었다. 두 경우 모두 50%의 弛緩 效果를 보인 濃度는 0.5 mg/ml 內外였으며, 이보다 높은 濃度에서는 그 弛緩 效果가 有意한 差異가 나타나지 않았다.

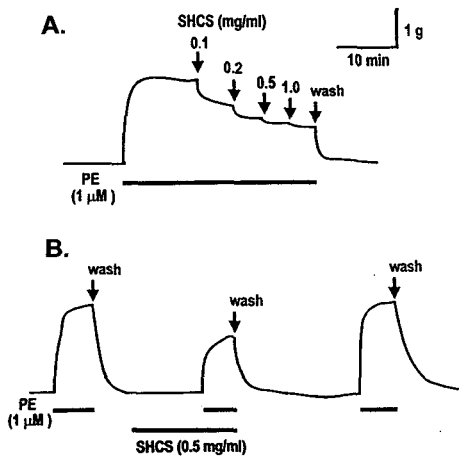


Fig. 2. Representative tracings of the effect of Sunghyangchungisan (SHCS) on phenylephrine (PE)-induced contractions in rabbit carotid artery. SHCS was applied 10 min after (A) or before (B) the addition of PE.

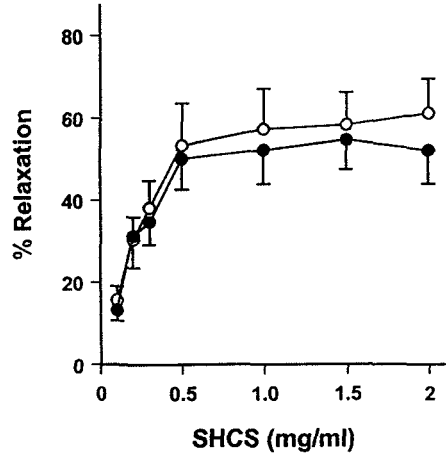


Fig. 3. The effect of Sunghyangchungisan (SHCS) on phenylephrine (PE)-induced contractions in rabbit carotid artery. SHCS was applied 10 min before (○) or after (●) the addition of PE as represented in Fig. 2. The magnitude of relaxation or inhibition by SHCS of PE-induced contractions was expressed as percentile compared to complete relaxation to the resting tension which was set as 100%. Each point represents mean \pm S.E. of 6 experiments.

2. Phenylephrine의 濃度 變化에 따른 星香正氣散의 弛緩 效果

Phenylephrine에 의한 收縮을 弛緩하는 星香正氣散의 效果가 平滑筋의 α -受容體에 대한 phenylephrine의 結合을 妨害하여 나타날 可能性이 있기 때문에 phenylephrine의 濃度를 10^{-8} 에서 10^{-3} M까지 變化시키면서 收縮을 誘發하고, 이에 대한 星香正氣散의 弛緩 效果에 變化

가 있는지를 觀察하였다. 星香正氣散을 添加하지 않은 對照 標本에서 頸動脈環은 10^{-8} 의 濃度에서부터 收縮 反應을 보여 10^{-4} M 이상의 濃度에서는 最大 收縮 反應을 나타내었다. 濃度-反應 曲線에서 구한 最大 收縮의 50%의 收縮 效果를 보인 phenylephrine의 濃度(ED_{50})는 3.7×10^{-7} M이었다. 星香正氣散(0.5mg/ml)存在時 phenylephrine의 전 濃度 範圍에서 비슷한 정도의 弛緩 效果를 보였으며, ED_{50} 도 4.1×10^{-7} M로 類似한 값을 보였다. 이는 星香正氣散의 弛緩 效果가 α -受容體에서 phenylephrine의 結合을 妨害하여 나타난 結果가 아님을 示唆한다. 그 可能性은 작지만 星香正氣散이 血管 平滑筋 弛緩 效果를 나타내는 β -受容體에 效能劑로 作用할 可能性이 있어 β -受容體 封鎖劑인 propranolol 存在 下에서 그 弛緩 效果의 變化가 있는지를 確認하였으나, 差異가 없었다 (그 結果는 圖表로 나타내지 않았음). 이러한 結果들은 星香正氣散의 phenylephrine 收縮에 미치는 弛緩 效果가 血管 平滑筋細胞의 α - 혹은 β -受容體에 作用하여 나타난 結果가 아님을 示唆한다.

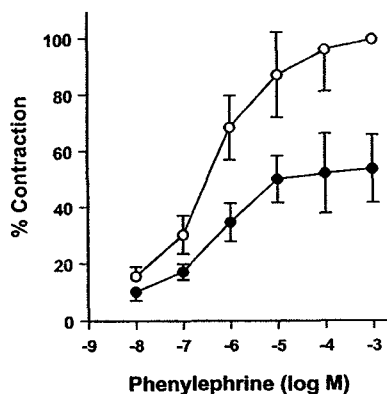


Fig. 4. Dose-reponse curves of phenylephrine-

induced contractions in rabbit carotid artery. The arterial strips were exposed to each concentration of phenylephrine in the presence(●) and absence(○) of Sunghyang-chungisan (SHCS, 0.5 mg/ml). Maximum isometric tension at the highest concentration(10^{-3} M) of phenylephrine in the absence of SHCS was set as 100%, and the relative contractile tension was expressed as % contraction. Data are mean \pm S.E. of 6 experiments.

3. 星香正氣散의 作用에 미치는 內皮細胞 除去의 效果

星香正氣散에 의한 弛緩 效果가 血管 內皮細胞에 作用하여 나타나는 지를 確認하기 위하여 內皮細胞를 除去한 頸動脈環에서 그 效果를 確認하고, 또 이를 血管弛緩 效果를 나타내는 다른 藥物들의 效果와 比較하였다. 內皮細胞를 除去한 頸動脈環에서 phenylephrine으로 收縮을 誘導한 後 0.5 mg/ml의 星香正氣散을 處理時 $50.3 \pm 11.2\%$ 의 弛緩 效果를 보여 內皮細胞를 除去하지 않은 頸動脈環에서 나타난 弛緩 效果 ($51.2 \pm 9.3\%$)와 有意한 差異가 없었다(Fig. 5, 6). β -受容體 效能劑로서 血管 弛緩 效果를 나타내는 isoproterenol의 경우 10μ M의 濃度에서 內皮細胞 存在時 $63.8 \pm 13.6\%$ 의 弛緩 效果를 보였으나, 內皮細胞를 除去하였을 경우 $16.2 \pm 6.7\%$ 의 弛緩 效果만 보여 그 弛緩 效果가 部分的으로 內皮細胞 依存性을 보였다. Acetylcholine의 경우 內皮細胞 存在時에 10μ M의 濃度에서 90% 以上の 가장 強力한 弛緩 效果를 보였으나, 內皮細胞를 除去시에는 그 弛緩 效果가 완전히 사라져 그 效果가 全적으로 內皮細胞에 依存的임을 보여준다(Fig. 5, 6).

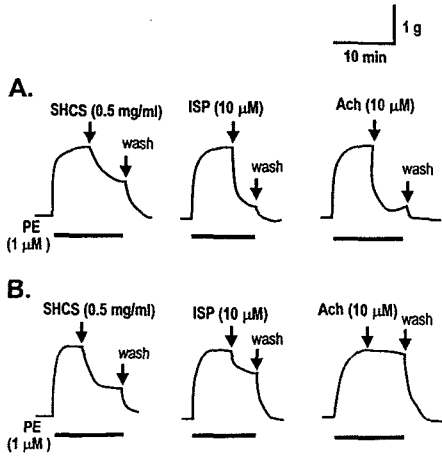


Fig. 5. Typical tracings of the effect of Sunghyangchungisan(SHCS), isoproterenol(ISP) and acetylcholine (ACH) on phenylephrine(PE)-induced contractions in rabbit carotid artery in the presence (A) and absence(B) of endothelium.

(SHCS, 0.5 mg/ml), isoproterenol(ISP, 10 μ M) and acetylcholine(ACh, 10 μ M) on phenylephrine(PE, 1 μ M)-induced contractions in rabbit carotid artery. The relaxant effects of SHCS, ISP and ACh on PE-induced contractions were recorded in the presence and absence of endothelium, as represented in Fig. 5. The magnitude of relaxation was expressed as percentile compared to complete relaxation to the resting tension which was set as 100%. Each point represents mean \pm S.E. of 6 experiments. *, $P < 0.01$ vs. the respective value in the presence of intact endothelium.

4. 星香正氣散의 血管弛緩作用에 미치는 methylene blue 및 nitro-L-arginine의 效果

內皮細胞에 依存하여 나타나는 血管弛緩反應은 內皮細胞에서의 血管弛緩因子 즉 NO의 生成과 이에 따른 guanylate cyclase의 活性化에 의한 것으로 알려져 있다⁴²⁾. Fig. 5 및 6의 結果에서 星香正氣散의 弛緩效果가 內皮細胞에 非依存的으로 나타났으나, 이를 더욱 확인하고, 또한 血管內皮細胞를 經由하지 않고도 平滑筋細胞에 直接作用하여 guanylate cyclase를 活性化시킬 可能性도 있으므로 이를 確認하였다.

Fig. 7에 나타낸 結果는 星香正氣散의 血管弛緩作用에 미치는 methylene blue 및 nitro-L-arginine의 效果를 觀察한 것이다. 용존성 guanylate cyclase를 抑制하는 것으로 알려진⁴³⁾ methylene blue 및 內皮細胞에서의 NO 生成을 抑制하는 nitro-L-arginine은 內皮細胞依存性 血管弛緩因子를 媒介로 한 血管弛緩反應을 抑制하는 것으로 잘 알려져 있다. 이들 藥物을 前處置하였을 때 isoproterenol이나 acetyl-

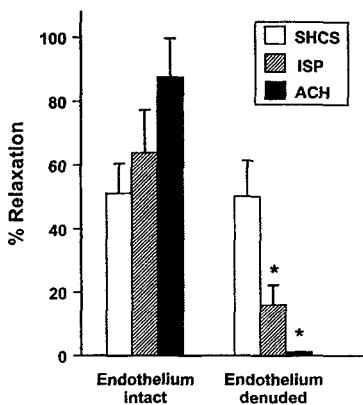


Fig. 6. The effect of Sunghyangchungisa

choline에 의한 血管 弛緩 反應은 有意하게 遮斷되었다. 그러나 星香正氣散에 의한 血管 弛緩 效果는 이들 藥物에 影響을 받지 않았다. 이러한 結果는 Fig. 5 및 6의 結果와 함께 星香正氣散에 의한 血管 弛緩 效果가 血管 內皮細胞와는 無關하게 直接 血管 平滑筋細胞에 作用하여 나타난 結果라는 것을 示唆한다.

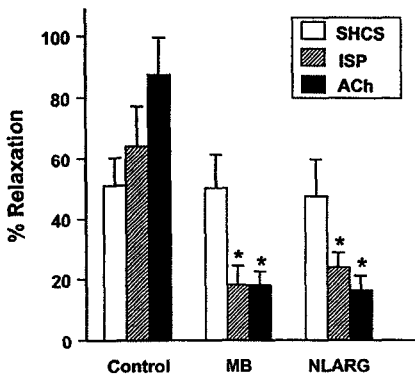


Fig. 7. The effect of methylene blue (MB, $10 \pm \text{M}$) and nitro-L-arginine (NLARG, 1 mM) on the relaxant effect of Sunghyangchungisan (SHCS, 0.5 mg/ml), isoproterenol (ISP, $10 \mu\text{M}$) and the relaxation induced by SHCS, ISP and ACh was recorded. The magnitude of relaxation was expressed as percentile compared to complete relaxation to the resting tension which was set as 100%. Each point represents mean \pm S.E. of 6 experiments. *, $P < 0.01$ vs. the respective control.

5. Phorbol ester 및 高濃度 K^+ 에 의한 收縮에 미치는 效果

Phenylephrine과 다른 機轉으로 血管 收縮을 일으키는 phorbol ester 및 高濃度 K^+ 으로 收縮을 誘發하고, 이에 대한 星香正氣散과 isoproterenol 및 acetylcholine의 效果를 phenylephrine에 의한 收縮에 대한 效果와 比較 觀察하고 (Fig. 8), 이를 Fig. 9에 綜合하여 나타내었다.

Phorbol 12,13-dibutyrate (PDBu)는 發癌性 物質인 phorbol esters의 一種으로 phospholipase C의 活性化 없이도 直接 PKC를 活性化시켜⁴⁴⁾ 平滑筋 收縮을 誘發한다. Fig. 8에 나타낸 結果에서 PDBu는 phenylephrine에 의한 收縮과 比較해서 比較的 서서히 나타나는 緊張性 收縮을 보였으며, 最大 收縮 反應을 나타낸 $1 \mu\text{M}$ 의 濃度에서도 收縮의 크기는 phenylephrine에 의한 收縮의 크기보다 작았다. PDBu로 收縮을 誘發한 후에 星香正氣散을 處理한 경우, phenylephrine에 의한 收縮의 경우와 달리 弛緩 效果를 나타내지 못하였다. Isoproterenol과 acetylcholine의 경우 phenylephrine에 의한 收縮時와 比較해서 그 정도는 현저히 작았지만 星香正氣散과 달리 弛緩 效果를 보였다(Fig. 9).

高濃度 K^+ 은 平滑筋 細胞의 膜電壓을 脫分極 (depolarization)시켜 收縮을 誘發하며 이때 誘發되는 收縮은 다른 機轉에 의한 收縮에 比較해서 比較的 細胞 外部 Ca^{2+} 에 더 依存的인 것으로 알려져 있다. 高濃度 K^+ 에 의한 收縮에서는 isoproterenol과 acetylcholine에 의한 弛緩 效果가 phenylephrine에 의한 收縮에 대한 弛緩 效果와 差異가 없었다. 그러나 星香正氣散에 의한 弛緩 效果는 phenylephrine에 의한 收縮의 경우 ($51.2 \pm 9.3\%$)보다 高濃度 K^+ 에 의한 收縮에서 ($76.5 \pm 12.1\%$) 그 弛緩 效果가 더 크게 나타났다 ($p < 0.05$).

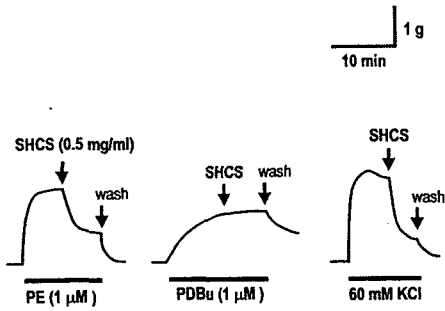


Fig. 8. Representative tracings of the effect of Sunghyangchungisan(SHCS) on phenylephrine(PE), phorbol 12,13-dibutyrate (PDBu) and high K^+ -induced contractions in rabbit carotid artery.

were pre-contracted with phenylephrine(PE, $1 \mu M$), phorbol 12,13-dibutyrate(PDBu, $1 \mu M$) and high concentration of K^+ (HK, 60 mM), and the relaxant effects of SHCS, ISP and ACh on PE-induced contractions were recorded as represented in Fig. 8. The magnitude of relaxation was expressed as percentile compared to complete relaxation to the resting tension which was set as 100%. Each point represents mean \pm S.E. of 6 experiments. *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$ vs. the respective value in PE-induced contraction.

6. 細胞 外部 Ca^{2+} 濃度 및 Ca^{2+} 通路 遮斷劑의 效果

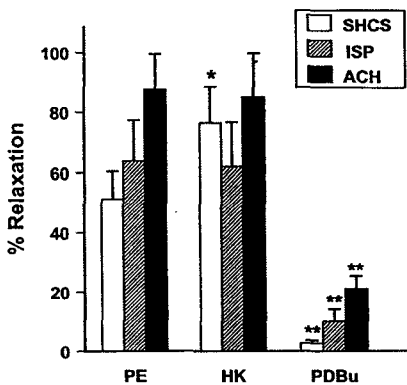


Fig. 9. The relaxant effect of Sunghyang chungisan(SHCS, 0.5mg/ml), isoproterenol (ISP, $10 \mu M$) and acetylcholine(ACh, $10 \mu M$) on contractions induced by different mechanisms. The arterial rings

앞의 結果에서 收縮을 誘發하는 機轉이 相對的으로 Ca^{2+} 에 非依存的인⁴⁵⁾ phorbol ester에 의한 收縮에서보다 Ca^{2+} 의 流入(influx)에 依存度가 높은 高濃度 K^+ 에 의한 收縮에서 星香正氣散에 의한 弛緩 效果가 더 크게 나타났다. 이는 星香正氣散의 血管 弛緩 效果가 平滑筋 細胞에서의 Ca^{2+} 流入에 影響을 주어 나타났을 가능성이 높음을 示唆한다. Fig. 10-11의 實驗에서는 星香正氣散의 弛緩 效果에 미치는 外部 Ca^{2+} 濃度 및 Ca^{2+} 通路 遮斷劑의 效果를 觀察함으로써 이를 確認하고자 하였다.

Fig. 10의 實驗에서는 Ca^{2+} 을 除去한 溶液에서 高濃度 K^+ 에 收縮 反應을 나타내지 않을 때까지 長時間 露出시킨 後 高濃度 K^+ 으로 脫分極시킨 狀態에서 外部 溶液에 Ca^{2+} 을 附加적으로 添加하여 收縮을 誘發하고 星香正氣散의 效果를 觀察하였으며(Fig. 10), 그 結果를 Fig. 11에 綜合하여 나타내었다. 外部 Ca^{2+} 의 濃度 變化에 따라 星香正氣散의 收縮 抑制 效果를 比較

하면, Ca^{2+} 濃度가 增加하면 收縮 抑制 效果가 減少하는 傾向을 보였다(Fig. 11). 한편 phenylephrine으로 收縮을 誘發한 뒤 細胞膜 電位의 變化에 의해 開閉되는 L-형 Ca^{2+} 通路 封鎖劑인 nifedipine을 먼저 處置하여 弛緩을 시킨 후 星香正氣散을 附加하여 處理하면 附加의 弛緩 效果가 나타나지 않았다(Fig. 12), 이는 星香正氣散과 nifedipine에 의한 收縮 弛緩 效果가 同一 機轉에 의한 可能性이 높음을 示唆하는 結果이다. 이는 acetylcholine이 nifedipine의 弛緩 作用에 附加하여 弛緩 效果를 보인 結果와 對照의 이다(Fig. 12).

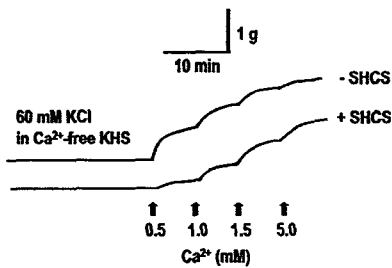


Fig. 10. Representative tracings of contractions induced by additive applications of Ca^{2+} . The arterial strips were deprived of extracellular Ca^{2+} by exposure to Ca^{2+} -free KHS for 60 min. Then, they were depolarized by switching to 60 mM KCl in Ca^{2+} -free KHS and exposed to additive applications of Ca^{2+} in the presence and absence of Sunghyang-chungisan(SHCS, 0.5mg/ml).

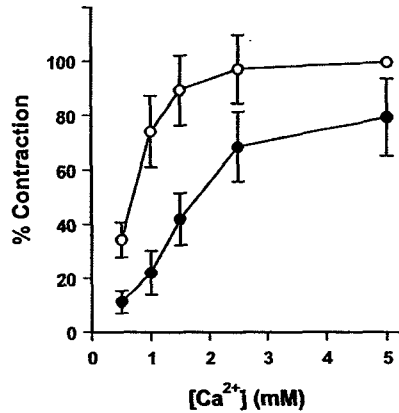


Fig. 11. The effect of Sunghyangchungisan (SHCS, 0.5 mg/ml) on contractions induced by additive applications of Ca^{2+} in depolarized rabbit carotid artery. The arterial strips were deprived of extracellular Ca^{2+} by exposure to Ca^{2+} -free KHS for 60 min. Then, they were depolarized by switching to 60 mM KCl in Ca^{2+} -free KHS and exposed to additive applications of Ca^{2+} in the presence(●) and absence(○) of SHCS. Maximum isometric tension at the highest concentration(5 mM) of Ca^{2+} in the absence of SHCS was set as 100%, and the relative contractile tension was expressed as % contraction. Data are mean \pm S.E of 6 experiments.

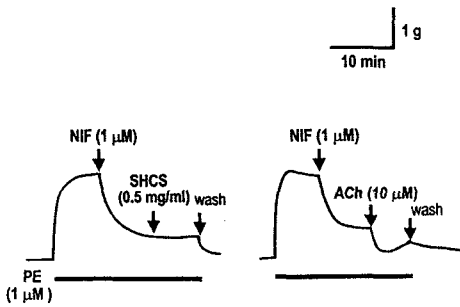


Fig. 12. The effect of nifedipine(NIF) on the relaxant effect of Sunghyangchung-isan (SHCS) and acetylcholine(ACh) on phenylephrine(PE)-induced contractions in rabbit carotid artery.

IV. 考 察

高血壓은 成人病의 主要原因이 되는 가장 흔하고도 管理가 어려운 循環器系의 慢性 退行性疾患이다¹⁾. 高血壓은 그 自體보다 高血壓이 長期間 持續되면서 各 臟器의 機能障敝를 招來하여 여러 가지 合併症을 誘發하는 것이 問題가 되고 있다⁸⁾.

主要 合併症으로는 腦卒中, 動脈硬化症, 心肥大症, 心不全, 不整脈, 心筋梗塞症, 腎不全 等인데^{4,5)}, 이들 모두 致死率이 높다⁸⁾. 특히 여러 가지 疫學調査^{1,46-48)}에서 나타났듯이 腦卒中에 가장 頻도가 높은 先行 疾患으로 지적되고 있다⁹⁾.

東洋醫學에서는 高血壓이란 用語는 없으나, 中風 前兆症, 肝陽上亢, 眩暈, 肝風內動, 中風 等의 範疇에 包含된다고 보았다^{11,20,49-51)}. 中風의 原因에 關하여 여러 가지 說이 있으나 內經⁵²⁾을 비롯하여 巢⁵³⁾, 孫⁵⁴⁾, 張⁵⁵⁾ 等은 주로 外感風邪

와 虛로 보았고, 金元代의 劉⁵⁶⁾, 李⁵⁷⁾, 朱⁵⁸⁾ 等은 火·氣·濕痰을 發病原因으로 보았으며, 葉⁵⁹⁾은 精血衰耗하여 水不涵木하면 肝陽偏亢하여 內風이 된다고 하였다. 그 後 王⁶⁰⁾의 分類를 契機로 龔^{11,35)} 等 여러 學者들이 多樣한 病因을 主張하였으나 대체로 風·火·濕痰·虛의 四大原因說을 이루고 있다⁹⁻¹¹⁾. 그 治療는 祛風, 清熱瀉火, 祛濕痰 및 補虛의 方法을 使用하였고^{4,11,20,49,51)}, 中風을 本虛標實, 上盛下虛之證이라 하여 標實의 治療에 平肝熄風, 化痰通腑, 活血通絡, 清熱滌痰의 方法을 使用하였고, 本虛의 治法으로는 精氣를 도와주어 氣虛, 陰虛를 治療하였다⁵¹⁾. 특히 中風初期의 治療에 있어서 嚴^{28,61)} 等은 調氣를 于先으로 하였으며, 朱⁵⁸⁾도 治痰을 우선으로 하였으나 肥人中風 痰涎壅盛에 먼저 理氣로서 急治하라 하여 藿香正氣散과 星香散을 합방하여 使用하였다. 그밖에 李⁶²⁾는 順氣化痰을 爲主로 하였으며, 盧는 中風急性期 病機의 關鍵은 氣機의 升降逆亂에 있으므로 治療는 마땅히 通利中焦하고 調理升降하라고 하였다²⁷⁾.

星香正氣散 構成藥物의 藥理作用을 보면, 藿香은 辛溫하여 理氣和中, 兼治表裏하며, 藿香, 白芷, 蘇葉은 寒邪를 溫散하고, 利膈하며 芳香으로써 濁氣를 化한다. 桔梗, 厚朴, 大腹皮는 氣를 調節하고, 消脹除滿하며 行水한다. 半夏, 陳皮, 生薑은 降逆하여 除濕化痰하고 裏滯를 疏通시킨다. 茯苓, 白朮, 甘草, 大棗는 健脾祛濕하고 正氣를 補한다^{31,32,34,63-65)}. 南星은 燥濕化痰·祛風解痙하는 效能이 있어 風痰을 除去하며, 木香은 行氣止痛하는 效能이 있어 腸胃의 滯氣를 疏通시킨다^{31,32,64,66)}. 星香正氣散은 藿香正氣散에 祛風痰之劑인 南星과 理氣劑인 木香을 加한 理氣祛風痰之劑로 中風, 中氣, 痰厥, 食厥 等症에 先用一二貼하여 正其氣한 後에 隨症治之하는 救急處方으로 널리 活用되고 있다²⁹⁻³³⁾.

따라서 星香正氣散은 中風急性期의 氣機昇降逆亂을 調節하여 氣血을 疏通시킴으로써 頭痛·嘔吐·眩暈·意識障敝 等의 高血壓 및 中風前兆

證으로 나타나는 症狀에 應用할 수 있다.

本 研究에서는 星香正氣散에 의한 血管 弛緩 效果를 既存의 잘 알려진 血管 弛緩제들의 作用 과 比較하여 觀察함으로써 星香正氣散의 作用 特性 및 機轉을 밝히고자 하였다. 星香正氣散에 의한 血管 弛緩 作用은 0.5 mg/ml 以下の 濃度 에서는 濃도에 依存的으로 나타났으나, 그 以上 의 濃度에서는 弛緩 效果에 有意한 增加를 보이 지 못하였다. 本 研究에서는 2 mg/ml의 濃度까 지 實驗하였는데 最大 弛緩 效果가 60%를 넘지 않았다(Fig. 2, 3). 그 이유는 本 實驗의 結果들 만으로는 분명히 알 수 없으나 藥物의 溶解度와 聯關이 있을 것으로 推定된다.

星香正氣散의 弛緩 效果는 藥物을 除去시 완 전히 사라져 可逆的이었으며, 血管이 다른 藥物 등에 의해 收縮되지 않은 狀態, 즉 基礎 張力에 는 弛緩 效果가 나타나지 않았다(Fig. 2B). 또 한 前處置하거나 後處置했을 때 나타나는 弛緩 效果가 비슷하게 나타났으며, 그 處置 時間에 影響을 받지 않았다(Fig. 2, 3). 이는 星香正氣散 에 의한 弛緩 效果가 筋收縮機構(contractile machinery) 抑制等 平滑筋細胞 內部에서의 機轉에 대한 作用이 아니고, 細胞 外部에서 作用 함을 示唆한다. 細胞 內部에서 作用한다면 藥物 의 細胞內로의 移動量에 影響을 받기 때문에 藥物 處置 時間에 따라 그 作用의 強度가 影響을 받을 것이기 때문이다.

本 研究에서 星香正氣散에 의한 弛緩 效果는 α -受容體 效能劑인 phenylephrine으로 收縮을 誘發하고 이에 대한 弛緩 效果를 觀察하였는데, 이는 實際 生體에서 血管 收縮을 誘發하는 가장 重要한 因子가 α -受容體이기 때문이다. 따라서 α -受容體에 作用하여 效能劑들의 結合과 作用 을 遮斷하는 α -受容體 封鎖劑들은 生體에서 血管의 弛緩과 血壓의 降下를 招來한다. Phenylephrine에 의한 濃度-收縮反應을 觀察한 實驗 結果로 判斷하면 星香正氣散에 의한 弛緩 效果의 機轉으로 α -受容體에 대한 作用 可能

性은 排除할 수 있을 것으로 보인다. 星香正氣 散에 의한 phenylephrine 收縮 抑制 效果가 phenylephrine의 濃도에 대체로 影響을 받지 않 았으며, 最大收縮의 50% 크기를 보인 濃度, 즉 ED₅₀도 變化가 없었기 때문이다. 만약 어떤 藥 物이 α -受容體에 대한 封鎖 作用으로 phenylephrine에 의한 收縮을 抑制한다면, phenylephrine의 濃度を 增加시킬 경우 그 抑制 效果는 減少하고, 따라서 ED₅₀도 增加할 것이다. 星香正氣散이 phenylephrine에 의한 收縮 뿐만 아니라, 高濃度 K⁺에 의한 收縮도 弛緩함은(Fig. 8) 이러한 結論을 뒷받침한다.

血管 內皮細胞가 血管 張力 調節에 대단히 중 요한 役割을 하며, 그 機能이 喪失되거나 障礙 가 招來되면 高血壓을 비롯한 여러 血管性 疾患 의 原因이 된다는 것은 잘 알려져 있다. 本 實 驗에서 phenylephrine에 의한 收縮이 內皮細胞 存在시 콜린성 受容體 效能劑인 acetylcholine 및 β -受容體 效能劑인 isoproterenol에 의해 弛緩되었으나, 內皮細胞를 除去하였을 때는 그 弛緩效果가 acetylcholine의 경우는 완전히 遮斷되 며, isoproterenol의 경우는 一部分이 遮斷되었는 데(Fig. 5, 6) 이는 內皮細胞가 이들 藥物에 의 한 血管 弛緩 作用에 중요한 作用을 하고 있음 을 잘 보여준다. Isoproterenol의 경우 內皮細胞 除去 후에도 상당한 弛緩 作用이 남아 있는데, 이는 血管 平滑筋細胞에 대한 直接 作用에 의한 것으로 보인다. 血管 內皮細胞와 平滑筋細胞 모 두 β -受容體가 존재하는데 血管 平滑筋細胞에서 β -受容體 效能劑가 結合하면 adenylate cyclase가 活性化되어 細胞내 cAMP 濃度を 增加시켜 弛緩 作用을 나타내는 것으로 알려져 있다.

星香正氣散에 의한 弛緩 作用은 acetylcholine 이나 isoproterenol과 달리 血管 內皮細胞의 除 去에 影響을 받지 않았다. 이는 星香正氣散의 弛緩 效果가 內皮細胞와는 無關하게 平滑筋 細胞에 直接 作用하여 나타난 것임을 示唆한다.

Methylene blue나 nitro-L-arginine의 效果를 觀察한 實驗 結果도 이와 合致한다. Methylene blue는 合成 phenothiazine 色素로서 溶存性 guanylate cyclase를 抑制하며, nitro-L-arginine은 內皮細胞에서 NO의 生成을 抑制하는 것으로 잘 알려져 있는 藥物이다. 血管 內皮細胞에 의한 血管 弛緩 反應은 EDRF인 NO의 生成에 의한다. NO는 arginine을 기질로 하여 NO 合成 酵素 (NO synthase)에 의해서 合成된다. 이 過程에서 nitro-L-arginine은 arginine과 競爭적으로 作用하여 NO의 合成을 抑制한다. NO는 平滑筋細胞에 作用하여 細胞내에 存在하는 溶存性 guanylate cyclase를 活性化시켜 cGMP의 形成을 促進하는데, c-GMP에 의한 血管 弛緩 作用은 細胞내 Ca^{2+} 濃度の 減少에 의한 것으로 推定하고 있다. 따라서 methylene blue나 nitro-L-arginine은 內皮細胞 依存性 및 溶存性 guanylate cyclase의 活性化에 의한 血管 弛緩 反應을 確認하는데 좋은 도구로 흔히 使用된다.

血管을 포함한 平滑筋의 收縮은 細胞내 Ca^{2+} 濃度の 增加와 密接한 聯關이 있다. 細胞내 Ca^{2+} 濃度の 增加는 細胞내 貯藏庫로부터의 遊離나 細胞外液에서의 Ca^{2+} 流入에 의하여 媒介된다. 細胞내 가장 중요한 Ca^{2+} 貯藏庫는 근장 그물(sarcoplasmic reticulum)로서, 이곳에서 遊離되는 Ca^{2+} 은 여러 收縮물질에 의한 收縮의 初期 機轉으로 중요한 役割을 한다. Phenylephrine을 포함한 대개의 收縮 物質의 作用에 phospholipase C의 活性化가 重要하게 關係하는 것으로 알려져 있는데, 그 結果 生成되는 2차 轉鈴物質의 하나인 inositol 1,4,5-triphosphate (IP_3)가 근장 그물로부터의 Ca^{2+} 遊離를 促進한다. 하지만 平滑筋에서의 收縮은 骨格筋에서와 달리 상당 부분이 細胞外液으로부터의 Ca^{2+} 流入에 依存하는데 이는 크게 2가지 形態의 Ca^{2+} 通路를 통해 이루어진다. 受容體에 直接 連結되어 開閉되는 Ca^{2+} 通路 (receptor-operated Ca^{2+} channel, ROC)와 細胞膜電位の 變化에 의해 開

閉되는 Ca^{2+} 通路 (voltage-operated Ca^{2+} channel, VOC)가 그것으로 phenylephrine에 의한 Ca^{2+} 流入의 경우 두 가지 形態의 通路가 모두 利用되며, Fig. 8의 結果에 나타난 高濃度 K^+ 에 의한 收縮의 경우는 後者 즉 VOC에 의한 것으로 볼 수가 있다. Phenylephrine과 高濃度 K^+ 에 의한 收縮 모두 細胞 內部에서의 Ca^{2+} 遊離와 細胞外液에서의 Ca^{2+} 流入의 두 가지 機轉이 모두 收縮에 關與하지만 高濃度 K^+ 에 의한 收縮의 경우 細胞외액에서의 Ca^{2+} 流入에 좀 더 依存的인 것으로 알려져 있다. Fig. 8 및 9에 나타난 結果에서 星香正氣散에 의한 弛緩 效果가 phenylephrine에 의한 收縮보다 高濃度 K^+ 에 의한 收縮에서 좀더 크게 나타난 것은 이와 聯關이 있을 것으로 推定된다.

Ca^{2+} 과 함께 血管 收縮에 중요한 役割을 하는 protein kinase C(PKC)는 serine/threonine kinase로서 細胞내 여러 蛋白質의 磷酸化로 多様な 反應을 일으키는데 平滑筋에서는 收縮機構의 Ca^{2+} 感受性(sensitivity)을 增加시켜 細胞內部 Ca^{2+} 濃度の 增加 없이도 收縮을 誘發할 수 있는 것으로 알려지고 있다. 本 研究에서 Fig. 8 및 9의 實驗에 使用한 PDBu는 發癌性物質인 phorbol esters의 一種으로 PKC를 直接 活性化시켜 Ca^{2+} -非依存性으로 持續性 收縮을 惹起하는 것으로 알려져 있다.

本 實驗의 結果에서 PKC 活性化에 의한 收縮에는 星香正氣散이 有意한 弛緩 效果를 보이지 못하였는데, 이는 高濃度 K^+ 에 의한 收縮에서 보인 強力한 弛緩 效果와 綜合하여 推論하면 星香正氣散의 弛緩 效果가 細胞내 收縮機構 등에 대한 影響 없이 細胞外液으로부터의 Ca^{2+} 流入의 抑制에 의해 나타났을 가능성을 강하게 示唆한다. 이러한 推論은 星香正氣散의 弛緩 效果에 미치는 細胞 外部 溶液의 Ca^{2+} 濃度나 Ca^{2+} 通路 遮斷劑의 效果를 觀察한 實驗들에서 더욱 確認된다. 즉 星香正氣散에 의한 弛緩 效果가 細胞外液의 Ca^{2+} 濃도를 높이면 減少되고(Fig.

10, 11), 또 그弛緩效果가 미리 Ca^{2+} 通路遮斷劑인 nifedipine으로 一部弛緩된 경우에附加的인弛緩效果가 나타나지 않는 것은 acetylcholine이 nifedipine에附加하여弛緩效果를 보이는 것과對照的이며(Fig. 12), 이는星香正氣散과 nifedipine의收縮弛緩效果의機轉이 서로 같은部位에 있음을示唆한다. 따라서星香正氣散의弛緩效果가 nifedipine에 의해抑制되는 VOC의 一種인 L형 Ca^{2+} 通路를 통한 Ca^{2+} 의流入을抑制하여 나타났을 가능성이 많다.

本研究에使用한星香正氣散이多様な活性物質의複合으로 이루어져 있으며,通常的으로經口投與하므로實際人體에서腸에서의吸收와代謝過程을 거친 후에도血管弛緩作用을 나타낼 지는分明하지 않다. 그러나星香正氣散의一部構成成分이臨床적으로皮膚毛細血管을弛緩시키는作用 등이 있음이 알려져 있는 것으로 보아人體에서도同一效果를 나타낼 가능성이 많을 것으로 보인다.本研究에서 나타난星香正氣散의效果和機轉을正確하게究明하려면 먼저 이에包含된成分들中血管弛緩效果를 나타내는成分을 찾는作業이先行되어야 할 것으로 생각된다.臨床적으로는腦蜘蛛膜下出血 등 여러形態의腦血管疾患에서 나타나는2次性血管收縮과 그外 여러形態의血流障礙와聯關된疾患에서血管의持續性收縮이病態生理學的으로重要하게關係하므로 이러한疾患의進行防止나治療와聯關지어星香正氣散의作用을注目할必要가 있을 것으로 보인다.

以上の結果를綜合하면星香正氣散은 phenylephrine으로收縮시킨 토끼頸動脈에서血管內皮細胞에非依存的으로弛緩作用을 보이며, 이는平滑筋細胞外部에서의 Ca^{2+} 流入을抑制하여血管弛緩作用이 나타나는 것으로思料된다.

V. 結 論

星香正氣散이家兔의頸動脈平滑筋의緊張度調節에 미치는影響을觀察한結果 다음과 같은結論을 얻었다.

1. Phenylephrine에 의한血管收縮에 있어서星香正氣散의弛緩效果가有意性있게 나타났다.
2. 星香正氣散의弛緩效果는平滑筋의 α -혹은 β -受容體와關係없이 나타났다.
3. 星香正氣散에 의한弛緩效果는血管內皮細胞와는無關하게 나타났다.
4. 星香正氣散에 의한弛緩效果는直接血管平滑筋細胞에作用하여 나타났다.
5. 星香正氣散에 의한弛緩效果는 Phenylephrine에 의한血管收縮의 경우보다高濃度 K^+ 에 의한血管收縮에서 더 크게 나타났다.
6. 星香正氣散의血管弛緩效果는平滑筋細胞에서의 Ca^{2+} 流入에影響을 주어나타났다.

以上の結果로 보아星香正氣散은平滑筋細胞外部에서의 Ca^{2+} 流入을抑制하여血管弛緩作用을 나타냈으므로臨床에서血壓上昇으로인하여 나타나는症候에效果的으로應用될 수 있다고思料된다.

參考文獻

1. 柳東俊, 高血壓의豫防을爲한疫學的研究, 서울, 慶熙大學校論文輯 14輯, 1985.
2. 鄭在赫, 高血壓性腦卒中에對한東西醫學的研究, 中央醫學, 24:691, 1981.
3. 金賢濟, 高血壓證과中風の考察, 東洋醫學, 第2卷, 第3號, 1970, pp.68~73.
4. 具本泓, 東醫心系內科學, 서울, 書苑堂, 1985, pp.305~311.

5. 金昌種, 病態生理學, 서울, 癸丑文化社, 1988, pp.783~786.
6. 醫學教育研修院 編, 家庭醫學, 서울, 서울대학교 출판부, 1987, pp.255~258.
7. 李文鎬 外, 內科學(下), 서울, 學林社, 1984, pp.1495~1498,1502~1515.
8. 李大植 外, 高血壓 및 高脂血症에 對한 淸熱導痰湯의 實驗的 研究, 大韓韓方內科學會誌, Vol.12.No.2, 1991.
9. 金定濟, 中風證의 病理的 考察, 東洋醫學, 第43卷, 第3號, 1978, pp.33~38.
10. 許在淑, 高血壓에 對한 韓方臨床, 杏林, 第144號, p.6.
11. 上海中醫學院 編, 中醫內科學, 香港, 商務印書館, 1981, pp.297~308.
12. 洪元植 編, 精校 黃帝內經 素問, 서울, 東洋醫學研究院 出版部, 1985, p.303.
13. 金完熙, 高血壓治療의 辨證에 關한 研究, 大韓韓醫學會誌, 第3卷, 第2號, 1982, pp.3~13.
14. 裴元植, 最新韓方臨床學, 서울, 南山堂, 1986, pp.316~332.
15. 裴元植, 高血壓證과 臨床, 杏林, 第144號, pp.11~14.
16. 李京燮, 高血壓의 病因에 關한 考察, 東西醫學, 第12號, 1979, pp.38~41.
17. 南京中醫學院 編, 中醫臨床大系, 京都, 株式會社雄渾社, 1985, p.87.
18. 北京中醫學院 編, 實用中醫學, 下冊, 北京, 北京出版社, p.284.
19. 張慶田, 高血壓證의 原因과 鍼灸治療에 對한 文獻的 考察, 大韓韓方內科學會誌, Vol.12, No.1, 1991.
20. 李京燮 外, 竹瀝湯, 加味竹瀝湯이 高血壓 및 血糖에 미치는 影響, 慶熙大韓醫大論文集, 3:91~108, 1980.
21. 朴鍾榮 外, 祛風續命湯이 脂質代謝에 미치는 影響, 慶熙韓醫大, 5:335~343, 1982.
22. 權寧哲 外, 疏風湯 및 加味疏風湯이 高脂血症에 미치는 影響, 慶熙韓醫大, 5:269~279.
23. 王肯堂, 證治準繩, 臺北, 新文豐出版公司, 1974, p.37,40.
24. 方賢, 奇效良方, 香港, 商務印書館, 1977, p.2,5.
25. 徐春甫, 古今醫統秘方大全, 서울, 金剛出版社, 1982, pp.1108~1110.
26. 金永勳, 晴崗醫鑑, 서울, 成輔社, 1984, pp.214~221.
27. 文炳淳, 星香正氣散이 家兔의 頭蓋內壓 및 血壓에 미치는 影響, 圓光大學 校, 1988.
28. 戴思恭, 證治要訣(醫部全錄-VI), 香港, 宇光出版社, 1976, p.35~36.
29. 康明吉, 濟衆新編, 서울, 杏林書院, 1975, p.2.
30. 黃度淵, 證脈方藥合編, 서울, 南山堂, 1978, pp.138~140.
31. 尹吉榮, 東醫方劑學, 서울, 高文社, 1980, p.40,41,108,144,155,173.
32. 李麟星, 藿香正氣散과 夏節病, 醫林, 180:4~7,12, 1987.
33. 金定濟, 診療要鑑, 서울, 東洋醫學研究院, 1974, (I)p.448~449,453,(II)p.431.
34. 陳潮祖 外 編, 四川, 中醫方劑與治法, 1985, pp.320~323.
35. 龔延賢, 萬病回春, 臺北, 大中國圖書公司, 1981, p.46,60,146.
36. 陳師文, 太平惠民和劑局方, 臺北, 旋風出版社, 1975, p.11.
37. 王碩, 易簡方(東洋醫學大辭典), 서울, 高文社, 1985, p.450.
38. 汪昂, 醫方集解, 臺北, 大方出版社, 1978, p.96,258.
39. 金希俊 外, 鎮肝熄風湯이 家兔의 血壓 및 血清 Total cholesterol에 미치는 影響, 大韓韓方內科學會誌, Vol.11. No.1, 1990.
40. 安日會 外, 莎芎散이 實驗動物의 止血, 腦壓, 血壓 및 心血管系에 미치는 影響, 大韓韓方

- 內科學會誌, Vol.15. No.1, 1994.
41. 安恭立, 星香正氣散이 家猫의 血壓 및 心搏動에 미치는 影響, 圓光大韓醫大論文集, 2:199~217, 1982.
 42. McHugh J, Cheek DJ (1998) Nitric oxide and regulation of vascular tone: pharmacological and physiological considerations. *Am J Crit Care* 7(2):131-140
 43. Griffith TM, Edwards DH, Lewis MJ, Henderson AH (1985) Evidence that cyclic guanosine monophosphate (c-GMP) mediates endothelium-dependent relaxation. *Eur J Pharmacol* 112:195-202
 44. Castagna M, Takai Y, Kaibuchi K, Sano K, Kikkawa U, Nishizuka Y(1982) Direct activation of calcium-activated, phospholipid-dependent protein kinase by tumor promoting phorbol esters. *J Biol Chem* 257:7847-7851
 45. Baraban JM, Gould RJ, Peroutka SJ, Snyder SH (1985) Phorbol ester effects on neurotransmission: Interaction with neurotransmitters and calcium in smooth muscle. *Proc Aca Sci USA* 82:604-608
 46. 羅炳萬, 腦卒中에 對한 臨床的 觀察, 서울, 大韓內科學會雜誌, 第20卷, 第2號, 1977, p.153,161.
 47. 尹鎮九, 腦卒中에 關한 臨床統計的 研究, 大韓韓方內科學會誌, Vol.10. No.1, 1989.
 48. 李京燮, 腦卒中的 診斷과 治療에 關한 考察, Vol.2. No.1, 1985.
 49. 蔡仁植, 韓方臨床學, 서울, 大星文化社, 1987, pp.145~150.
 50. 金永錫, 中風의 病因 病理에 關한 文獻的 研究, 慶熙大學校大學院, 1980.
 51. 黃文東 外, 實用中醫內科學, 上海, 上海科學技術出版社, 1986, pp.414~415.
 52. 王冰註, 黃帝內經, 서울, 高文社, 1971, (素問)p.30,49,79,104,133,140,180,(靈樞)p.293,324,326,333,348,373,376.
 53. 巢元方, 巢氏諸病原候總論, 臺中, 昭人出版社, 1958, (卷一) pp.1~18.
 54. 孫思邈, 備急千金要方, 서울, 大星文化社, 1984, pp.153~155.
 55. 張機, 仲景全書, 서울, 大星文化社, 1984, p.226,245, pp.364~365.
 56. 劉河間, 三六書(卷二), 서울, 成輔社, 1976, pp.281~282.
 57. 李東垣, 東垣十書, 서울, 慶熙大學校韓醫學部, 1973, pp.14~15.
 58. 朱震亨, 丹溪心法, 서울, 杏林書院, 1965, p.70,306,310.
 59. 葉天士, 臨症指南醫案(卷一), 香港, 商務印書館, 1976, p.18.
 60. 王好古, 醫經迥輯(東垣十書), 上海鴻文書局, 1914, p.15.
 61. 嚴用和, 濟生方(醫部全錄-VI), 宇光出版社, 香港, 1976, p.16.
 62. 李用粹, 證治彙補, 臺北, 旋風出版社, 1976, pp.6~8.
 63. 張仲景, 金匱要略方論, 서울, 成輔社, 1985, p.30,31.
 64. 楊醫亞, 中醫自學叢書, 河北, 河北科技出版社, 1985, pp.309~311.
 65. 康舜洙 外, 方劑學, 서울, 癸丑文化社, 1984, pp.101~103.
 66. 辛民教, 原色臨床本草學, 서울, 南山堂, 1986, pp.175~177,387,388,556~558,624~627.