

生脈散이 心血管系 및 局所腦血流量에 미치는 影響

東義大學校 韓醫科大學 心系內科學教室 *

申大澈·金瑩均*

ABSTRACT

Effect of SAENGMAEGSAN extract on the Cardiovascular System and Regional Cerebral Blood Flow

Shin, Dae-Chul · Kim, Young-Kyun*

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

SAENGMAEGSAN(SMS) has been used in oriental medicine for many years as a therapeutic agent for cerebral disease. The effect of SMS on the vascular system is not known. The purpose of this study was to determine the effect of SMS on blood pressure, regional cerebral blood flow(rCBF).

1. Blood pressure did not change by SMS in rats.
2. rCBF was increased by SMS in a dose-dependent manner.

접수일 : 1999. 6. 29

심사일 : 1999. 7. 15

3. Pretreatment with propranolol, methylene blue and indomethacin significantly inhibited SMS induced increase in rCBF.

These results suggest that SMS causes a diverse response of blood pressure, regional cerebral blood flow(rCBF) and pial arterial diameter. The increase in rCBF is also mediated by prostaglandins, cyclic GMP and adrenergic β receptor.

Key word : SAENGMAEGSAN, cardiovascular system, Cerebral blood flow

I. 緒 論

生脈散은 元代 李¹⁾의 《內外傷辨惑論》에 처음 收錄된 이래 益氣生津하는 效能으로 暑熱로 因해 元氣와 津液이 損傷되어 오는 氣短 倦怠 口渴 汗出 喘咳 등을 治療하는데 應用되어 왔으며 冠狀動脈疾患, 不整脈, 心不全 등의 心臟疾患에 活用되어 온 處方이다²⁻⁵⁾.

老齡人口의 增加와 食生活を 包含한 生活樣式의 變化로 過去에 비해 高血壓, 糖尿病, 高脂血症 등 成人病의 發病率이 增加하고 있고, 이러한 成人病은 心血管疾患 및 虛血性 腦血管疾患을 招來하기도 하며, 最近에는 虛血性에 의한 腦卒中이 增加 하고 있는 趨勢이다⁶⁾.

腦血管 疾患은 腦를 灌流하는 血管 病變에 의해 무엇인가 障礙를 招來하는 것을 말하며, 腦卒中이란 腦塞栓, 腦出血, 腦血栓 및 腦虛血로 區分되고, 腦循環障礙에 의해 急激히 意識障礙를 나타내며 片麻痺 등의 運動麻痺를 招來하는 症候群이다¹¹⁻¹³⁾. 이러한 症候群들은 韓醫學에서 中風의 範疇에 속하는 것으로 보았다⁹⁾.

中風이란 風에 感觸되었다는 뜻으로 風에 대한 特性⁷⁾, 病의 輕重⁸⁾, 症狀⁹⁾ 및 病因¹⁰⁾에 따라 分

類되고 있으며, 鍼灸 및 藥物로 豫防과 治療를 하였고, 治療에 使用된 藥物 및 處方은 多樣하였다. 그 中에서 本 實驗에서는 中風에 使用되는 韓藥材 中에서 麥門冬, 人蔘, 五味子로 構成되어 益氣生津하는 生脈散¹⁻⁵⁾을 選擇하였는데 中風의 脫症⁸⁾에 適用될수 있는 處方이며, 腦卒中 治療에 어떠한 機轉으로 生脈散이 作用하는지에 대해서 糾明하기 위해서 實驗을 實施하였다.

中風에 대한 實驗的 研究로는 주로 血管, 心搏動數 및 血壓의 變化¹⁴⁾, 腦組織의 生化學的인 變化와 神經細胞의 損傷¹⁵⁾, 腦損傷을 誘發한 狀態에서의 實驗¹⁶⁾ 및 腦梗塞 誘發後의 局所腦血流量을 測定하는 方法 등의 研究¹⁷⁻²²⁾들이 있었다.

이에 著者は 生脈散의 效能을 糾明하고자, 生脈散이 家兔의 腹部大動脈 및 大腿動脈에 미치는 效果와 正常 血壓 白鼠에서는 血壓 및 局所腦血流量의 變動을 測定하였던 바, 有意한 結果를 얻었기에 이에 報告하는 바이다.

II. 實 驗

1. 材料

1) 動物

實驗動物은 體重 300g 内外의 雄性 Sprague - Dawley系 흰쥐와 體重 2kg 内外의 New Zealand系의 家兎로 固形飼料과 야채를 充分히 供給 하던서 2週日 以上 實驗室 環境에 適應시킨 後 使用하였다.

2) 藥材 및 試藥

本 實驗에 使用한 生脈散의 處方은 李¹⁾의 《內外傷辨惑論》에 依據하였으며 藥材는 東義大學校 韓醫科大學 附屬韓方病院에서 購入하여 精選한 것 을 使用하였으며 1첩의 內容과 分量은 아래와 같다.

生脈散의 構成

藥名	生藥名	用量
麥門冬	Liriodis Tuber	8.0 g
人蔘	Ginseng Radix	4.0 g
五味子	Schizandrae Fructus	4.0 g
	合計	16.0 g

試藥은 norepinephrine (Sigma U.S.A.), propranolol (Sigma U.S.A.), yohimbine (Sigma U.S.A.), methylene blue (Sigma U.S.A.), indomethacin (Sigma U.S.A.) 등의 試藥을 使用하였다.

2. 方法

1) 檢液의 調製

生脈散 300g을 3,000ml 환저 플라스크에 蒸溜水 1,500ml와 함께 넣은 다음, 120 分間 加熱하여 얻은 煎湯液을 濾過紙로 濾過한 뒤 5,000 rpm으로 30分間 遠心分離한 後 rotary vacuum

evaporator에 넣어 減壓 濃縮하여 300ml가 되게 하여 檢液으로 使用하였다.

2) 家兎의 摘出 血管에 대한 實驗

雄性 家兎를 密閉된 cage에 넣고 CO₂ gas를 注入하여 窒息死시킨 後 腹部를 切開하여 腹部大動脈, 叢頸動脈 및 大腿動脈을 摘出하여 酸素를 녹인 Krebs's solution에 담근 後 血管內皮에 損傷이 가지 않도록 크기가 2~3mm가 되게 하여 Mag-nus法²³⁾에 따라 Krebs Henseleit bicarbonate buffer solution (조성 : 115 mM NaCl, 22.0 mM NaHCO₃, 4.6 mM KCl, 1.0 mM NaH₂PO₄, 2.5 mM CaCl₂, 1.2 mM MgSO₄, 11.0 mM glucose)이 들어있는 organ bath에懸垂하였다. 腹部大動脈, 總頸動脈 및 大腿動脈血管의 收縮力은 血管의 一端을 isometric transducer에 連結하여 1.5g의 resting tension을 加하였고 筋收縮力은 polygraph (Grass 7 E)에 描記하였다.

3) 白鼠의 血壓, 腦血流量 및 腦軟膜動脈에 대한 實驗

A. 手術 操作

白鼠를 urethane (750 mg/kg, i.p.)으로 麻醉시키고 體溫을 37~38°C로 維持한 heat pad 위에 仰臥位로 固定하고, 血壓을 觀察하기 위하여 白鼠의 大腿動脈에 polyethylene tube에 連結된 pressure transducer (Grass, USA)를 연결하여 血壓을 MacLab과 Macintosh computer로 構成된 data acquisition system에 記錄하였다.

B. Laser-Doppler flowmetry²⁴⁻²⁵⁾

白鼠를 stereotactic frame에 固定시키고 正中線을 따라 頭皮를 切開하여 頭頂骨을 露出시킨 後 bregma의 4~6mm 側方, -2~1mm 前方에 直徑 5~6mm의 craniotomy를 施行하였다. 이때 頭

蓋骨의 두께를 最大限 얇게 남겨 硬膜外 出血을 防止토록 하였다. Laser-Doppler flowmeter (Transonic Instrument, U.S.A.)용 needle probe (직경 0.8mm)를 大腦 (頭頂葉) 皮質 表面에 垂直이 되도록 stereotactic microma-nipulator를 使用하여 腦軟膜動脈에 조심스럽게 近接시켰다. 一定 時間 동안 安定시킨 後 局所腦血流量 (regional cerebral blood flow, rCBF)을 測定하였다.

4) 統計處理²⁶⁾

實驗의 統計處理는 Student's paired and/or unpaired t-test에 依하였으며, p-value가 最小限 0.05의 값을 보이는 境遇 有意한 差異의 限界를 삼았다.

III. 實驗成績

1. 家兔의 摘出 血管에 미치는 生脈散의 效果

生脈散이 家兔의 摘出 血管에 미치는 效果를 觀察하기 위하여 norepinephrine $3 \times 10^{-6}M$ 로 收縮시킨 後 生脈散 5, 10 및 35 $\mu g/ml$ 을 投與한 結果 腹部大動脈에서는 79.3 ± 6.4 , 72.5 ± 4.8 및 $65.8 \pm 3.2\%$ 收縮力과 大腿動脈에서도 85.3 ± 1.5 , 81.3 ± 2.3 및 $73.5 \pm 3.4\%$ 收縮力으로 有意한 弛緩作用을 觀察할 수 있었다(Table I).

2. 生脈散의 血管弛緩 反應에 對한 indomethacin과 methylene Blue의 效果

1) 腹部大動脈에 미치는 效果

生脈散이 家兔의 腹部大動脈血管의 弛緩作用에 미치는 影響을 알아보기 위하여 indomethacin과

Table I. Effects of Saengmaegsan Extract on the Norepinephrine ($3 \times 10^{-6}M$) induced Contraction of Isolated Rabbit Arteries(% Contraction)

Saengmaegsan $\mu g/ml$	Abdominal aorta	Femoral artery
NE $3 \times 10^{-6} M$	100.0 \pm 0.0	100.0 \pm 0.0
5	79.3 \pm 6.4*	85.3 \pm 1.5*
10	72.5 \pm 4.8**	81.3 \pm 2.3*
35	65.8 \pm 3.2**	73.5 \pm 3.4**

The mean with standard error was obtained from 6 experiments.

* : Statistical significance compared with NE group

(*; P<0.05, **; P<0.01)

NE : Norepinephrine

methylene blue $3 \times 10^{-6}M$ 를 各各 前處置하고 生脈散 5, 10 및 35 $\mu g/ml$ 을 投與하였다. 그 結果 indomethacin 處理로 58.7 ± 6.4 , 27.3 ± 9.7 , $8.3 \pm 6.3\%$ contraction으로 對照群에 비하여 弛緩作用을 나타냈으며, methylene blue 處理로 78.0 ± 7.5 , 51.5 ± 2.5 , $18.0 \pm 1.8\%$ contraction으로 有意한 弛緩作用이 나타났다(Table II).

Table II. Effect of Pretreatment with Indomethacin and MethyleneBlue on the Saengmaegsan induced Relaxation(%) of isolated Rabbit Abdominal Aorta precontracted with $3 \times 10^{-6}M$ Norepinephrine

Pretreatment	Saengmaegsan, $\mu g/ml$			
	0	5	10	35
Normal	100.0 \pm 0.0	79.3 \pm 6.4	72.5 \pm 4.8	65.8 \pm 3.2
Indomethacin $3 \times 10^{-6}M$	100.0 \pm 0.0	58.7 \pm 6.4*	27.3 \pm 9.7**	8.3 \pm 6.3*
Methylene blue $3 \times 10^{-6}M$	100.0 \pm 0.0	78.0 \pm 0.5	51.5 \pm 2.5*	18.0 \pm 1.8**

Other legends are same as Table I.

Normal ; groups without any treatment

* : Statistical significance compared with normal group

(*; P<0.05, **; P<0.01)

2) 大腿動脈에 미치는 效果

生脈散이 家兔의 大腿動脈血管의 弛緩作用에 미치는 영향을 알아보기 위하여 indomethacin 과 methylene blue $3 \times 10^{-6}M$ 를 各各 前處置하고 生脈散 5, 10 및 $35\mu g/ml$ 을 投與하였다. 그 結果 indomethacin 處理로 68.0 ± 2.6 , 51.3 ± 3.5 , $17.0 \pm 1.7\%$ contraction으로 對照群에 비하여 弛緩作用을 나타냈으며 methylene blue 處理로 58.0 ± 6.4 , 10.0 ± 4.7 , $0.0 \pm 0.0\%$ contraction으로 有意한 弛緩作用이 나타났다(Table III).

Table III. Effect of Pretreatment with Indomethacin and Methylene Blue on the Saengmaegsan induced Relaxation(%) of isolated Rabbit Femoral Artery precontracted with $3 \times 10^{-6}M$ Nore - pinephrine

Pretreatment	Saengmaegsan, $\mu g/ml$			
	0	5	10	35
Normal	100.0 ± 0.0	85.3 ± 1.5	81.3 ± 3.4	73.5 ± 3.4
Indomethacin $3 \times 10^{-6}M$	100.0 ± 0.0	68.0 $\pm 2.6^*$	51.3 $\pm 3.5^*$	17.0 $\pm 1.7^{***}$
Methylene blue $3 \times 10^{-6}M$	100.0 ± 0.0	58.0 $\pm 6.4^*$	10.0 $\pm 4.7^{**}$	0.0 $\pm 0.0^{***}$

Other legends are same as Table 1.

3. 生脈散이 血壓에 미치는 效果

白鼠의 血壓에 대한 生脈散의 效果를 觀察하기 위하여 生脈散 0.1, 1.0, 10.0, 100.0 및 1,000.0 mg/kg을 各各 靜脈內로 投與하여 血壓을 觀察하였다. 그 結果 生脈散을 投與前 108.5 ± 7.5 mmHg에서 108.5 ± 4.6 , 103.1 ± 4.5 , 102.5 ± 4.6 , 98.2 ± 4.1 및 100.1 ± 3.5 mmHg로 生脈散의 濃度에 따라 減少의 傾向을 나타냈으나 有意性은 없었다(Table IV).

Table IV. Effect of Saengmaegsan Extract on the Mean Arterial Blood Pressure in Rats

SMS (mg/kg, i.v.)	MABP (mmHg)	Percent
Normal	108.5 ± 7.5	100.0 ± 0.07
0.1	108.5 ± 4.6	99.9 ± 0.06
1.0	103.1 ± 4.5	94.9 ± 0.06
10.0	102.5 ± 4.6	90.4 ± 0.07
100.0	98.2 ± 4.1	92.2 ± 0.06
1,000.0	100.1 ± 3.5	92.2 ± 0.06

The mean with standard error was obtained from 6 experiments.

* : Statistical significance compared with normal group

(* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$)

SMS ; Saengmaegsan

4. 生脈散이 局所腦血流量에 미치는 效果

白鼠의 局所腦血流量에 對한 生脈散의 效果를 觀察하기 위하여 濃度別로 生脈散을 投與하여 局所腦血流量의 變動을 Laser-Doppler flowmeter로 測定하였다.

生脈散 0.1, 1.0, 10.0, 100.0 및 1,000.0

Table V. Effect of Saengmaegsan Extract on Regional Cerebral Blood Flow

SMS (mg/kg, i.v.)	rCBF (AU)	Percent
Normal	3.46 ± 0.10	100.00 ± 0.03
0.1	4.37 ± 0.44	126.30 ± 0.10
1.0	5.33 ± 0.53	$153.81 \pm 0.10^*$
10.0	5.99 ± 0.32	$172.98 \pm 0.05^{**}$
100.0	6.30 ± 0.20	$181.87 \pm 0.03^{**}$
1,000.0	6.77 ± 0.31	$195.46 \pm 0.05^{**}$

Other legends are the same as Table IV.

mg/kg을 각각 靜脈內로 投與하여 局所腦血流量을 觀察한 結果 生脈散을 投與前 3.46±0.10 AU에서 4.37±0.44, 5.33±0.53, 5.99±0.32, 6.30±0.20 및 6.77±0.31AU로 나타나 生脈散의 濃度에 따라 對照群에 비하여 有意한 增加率을 나타냈다(Table V).

5. Indomethacin 前處理에 의한 生脈散이 血壓에 미치는 效果

生脈散이 白鼠의 血壓에 미치는 效果를 觀察하기 위하여 prostaglandins에 작용하는 cyclo-oxygenase抑制劑인 indomethacin을 前處理하고 生脈散 0.1, 1.0, 10.0, 100.0 및 1,000.0 mg/kg을 각각 靜脈內로 投與하여 血壓을 觀察하였다. 그 結果 indomethacin 投與前 99.9, 94.6, 94.4, 90.4 및 92.2% mmHg에서 101.0, 116.7, 124.2, 110.9 및 125.7% mmHg로 生脈散의 濃

Table VI. Effect of Pretreatment with Indomethacin of Saengmaegsan Extract on mean Arterial Blood Pressure in Rats

SMS (mg/kg, i.v.)	Control		Indometacin	
	MABP (mmHg)	Percent	MABP (mmHg)	Percent
Normal	108.5 ±7.5	100.0 ±0.07	85.70 ±2.36	100.00 ±0.03
0.1	108.5 ±4.6	99.9 ±0.06	86.56 ±2.37	101.01 ±0.03
1.0	103.1 ±4.5	94.9 ±0.06	99.98 ±5.39	116.67 ±0.05*
10.0	102.5 ±4.6	90.4 ±0.07	106.44 ±5.12	124.20 ±0.05**
100.0	98.2 ±4.1	92.2 ±0.06	95.07 ±4.47	110.94 ±0.05**
1,000.0	100.1 ±3.5	92.2 ±0.06	107.73 ±2.78	125.71 ±0.03**

Other legends are the same as Table IV.

Control : Effect of Saengmaegsan extract on the mean arterial blood pressure in rats

度에 따라 血壓의 有意한 增加率을 나타냈다(Table VI).

6. Indomethacin 前處理에 의한 生脈散이 局所腦血流量에 미치는 效果

生脈散이 白鼠의 rCBF의 增加 反應이 prostaglandins의 作用인지를 觀察하기 위하여 cyclooxygenase억제제인 indomethacin을 前處理하고 生脈散 0.1, 1.0, 10.0, 100.0 및 1,000.0 mg/kg을 각각 靜脈內 投與하여 局所腦血流量을 觀察하였다.

그 結果 indomethacin 投與前 126.3, 153.8, 173.0, 181.9 및 195.5% AU에서 113.3, 111.3, 123.2, 126.4 및 127.6% AU로 生脈散의 濃度에 따라 有意하게 局所腦血流量率이 감소하였다(Table VII).

Table VII. Effect of Pretreatment with Indomethacin of Saengmaegsan on Regional Cerebral Blood Flow

SMS (mg/kg, i.v.)	Control		Indometacin	
	rCBF (AU)	Percent	rCBF (AU)	Percent
Normal	3.46 ±0.10	100.00 ±0.03	3.89 ±0.20	100.00 ±0.05
0.1	4.37 ±0.44	126.30 ±0.10	4.41 ±0.21	113.34 ±0.05
1.0	5.33 ±0.53	153.81 ±0.10	4.33 ±0.20	111.32 ±0.05
10.0	5.99 ±0.32	172.98 ±0.05	4.80 ±0.19	123.20 ±0.04**
100.0	6.30 ±0.20	181.87 ±0.03	4.92 ±0.37	126.44 ±0.08**
1,000.0	6.77 ±0.31	195.46 ±0.05	4.97 ±0.13	127.64 ±0.03**

Other legends are the same as Table IV.

7. Methylene blue前處理에 의한 生脈散이

血壓에 미치는 效果

生脈散이 白鼠의 血壓에 미치는 影響을 알아보기 위하여 cyclic GMP의 生成효소인 guanylyl cyclase에 대한 억제제인 methylene blue를 前處理하고 生脈散 0.1, 1.0, 10.0, 100.0 및 1,000.0 mg/kg을 각각 靜脈內 投與하여 血壓을 觀察하였다. 그 結果 methylene blue 投與前 99.9, 94.6, 94.4, 90.4 및 92.2% mmHg에서 100.4, 103.5, 104.9, 108.5 및 105.7% mmHg로 血壓의 有意한 變化는 觀察할 수 없었다(Table VIII).

Table VIII. Effect of Pretreatment with Methylene Blue of Saengmaegsan Extract on mean Arterial Blood Pressure in Rats

SMS (mg/kg, i.v.)	Control		Methylene Blue	
	MABP (mmHg)	Percent	MABP (mmHg)	Percent
Normal	108.5 ±7.5	100.0 ±0.07	75.45 ±6.05	100.00 ±0.08
0.1	108.5 ±4.6	99.9 ±0.06	75.76 ±5.82	100.41 ±0.08
1.0	103.1 ±4.5	94.9 ±0.06	78.05 ±5.05	103.45 ±0.06
10.0	102.5 ±4.6	90.4 ±0.07	79.14 ±4.03	104.90 ±0.05
100.0	98.2 ±4.1	92.2 ±0.06	81.87 ±5.19	108.51 ±0.06
1,000.0	100.1 ±3.5	92.2 ±0.06	79.75 ±4.82	105.70 ±0.06

Other legends are the same as Table IV.

8. Methylene blue 前處理에 의한 生脈散이 局所腦血流量에 미치는 效果

白鼠의 局所腦血流量이 生脈散의 用量에 依存한 rCBF의 增加 反應이 cyclic GMP의 生成효소인 guanylyl cyclase에 대한 억제제인 methylene blue를 前處理하고 生脈散을 靜脈內 投與하

여 局所腦血流量을 觀察하였다. 生脈散 0.1, 1.0, 10.0, 100.0 및 1,000.0 mg/kg을 각각 靜脈內 投與하여 局所腦血流量의 變化는 methylene blue 投與前 126.3, 153.8, 173.0, 181.9 및 195.5% AU에서 103.3, 104.1, 117.2, 113.1 및 102.8% AU로 生脈散의 濃度에 따라 有意하게 局所腦血流量率이 減少하였다.(Table IX).

Table IX. Effect of Pretreatment with Methylene Blue of Saengmaegsan Extract on Regional Cerebral Blood Flow

SMS (mg/kg, i.v.)	Control		Methylene Blue	
	rCBF (AU)	Percent	rCBF (AU)	Percent
Normal	3.46 ±0.10	100.00 ±0.03	3.90 ±0.22	100.00 ±0.06
0.1	4.37 ±0.44	126.30 ±0.10	4.03 ±0.33	103.34 ±0.08
1.0	5.33 ±0.53	153.81 ±0.10	4.06 ±0.22	104.10 ±0.10*
10.0	5.99 ±0.32	172.98 ±0.05	4.57 ±0.27	117.18 ±0.10**
100.0	6.30 ±0.20	181.87 ±0.03	4.41 ±0.20	113.06 ±0.05**
1,000.0	6.77 ±0.31	195.46 ±0.05	4.01 ±0.32	102.79 ±0.08**

Other legends are the same as Table IV.

9. Propranolol 前處理에 의한 生脈散이 血壓에 미치는 效果

生脈散이 白鼠의 血壓에 미치는 影響을 알아보기 위하여 교감신경계의 β 수용체를 차단하는 propranolol을 前處理하고 濃度別로 生脈散을 靜脈內 投與하여 變化하는 血壓을 觀察하였다.

그 結果 propranolol 投與前 99.9, 94.6, 94.4, 90.4 및 92.2mmHg에서 112.7, 120.6, 122.2, 123.5 및 127.9mmHg로 血壓의 有意한 變化는

觀察할 수 없었다(Table X).

Table X. Effect of Pretreatment with Propranolol of Saengmaegsan Extract on mean Arterial Blood Pressure in Rats

SMS (mg/kg, i.v.)	Control		Propranolol	
	MABP (mmHg)	Percent	MABP (mmHg)	Percent
Normal	108.5 ±7.5	100.0 ±0.07	91.00 ±7.17	100.00 ±0.08
0.1	108.5 ±4.6	99.9 ±0.06	102.58 ±2.43	112.73 ±0.02
1.0	103.1 ±4.5	94.9 ±0.06	109.77 ±4.73	120.63 ±0.04
10.0	102.5 ±4.6	90.4 ±0.07	111.18 ±3.74	122.17 ±0.03
100.0	98.2 ±4.1	92.2 ±0.06	112.37 ±4.59	123.49 ±0.04
1,000.0	100.1 ±3.5	92.2 ±0.06	116.36 ±2.91	127.87 ±0.03

Other legends are the same as Table IV.

Table XI. Effect of Pretreatment with Propranolol of Saengmaegsan Extract on Regional Cerebral Blood Flow

SMS (mg/kg, i.v.)	Control		Propranolol	
	rCBF (AU)	Percent	rCBF (AU)	Percent
Normal	3.46 ±0.10	100.00 ±0.03	3.65 ±0.13	100.00 ±0.03
0.1	4.37 ±0.44	126.30 ±0.10	4.09 ±0.46	112.01 ±0.11
1.0	5.33 ±0.53	153.81 ±0.10	4.19 ±0.32	114.61 ±0.08*
10.0	5.99 ±0.32	172.98 ±0.05	4.40 ±0.15	120.29 ±0.03*
100.0	6.30 ±0.20	181.87 ±0.03	4.51 ±0.15	123.36 ±0.03*
1,000.0	6.77 ±0.31	195.46 ±0.05	4.86 ±0.25	132.98 ±0.05**

Other legends are the same as Table IV.

10. Propranolol 前處理에 의한 生脈散 이 局所腦血流量에 미치는 效果

白鼠의 局所腦血流量이 生脈散의 用量에 依存한 rCBF의 增加 反應이 교감신경계의 β 수용체에 작용하는지를 알아보기 위하여 propranolol을 前處理하고 濃度別로 生脈散을 靜脈內 投與하여 局所腦血流量을 觀察하였다.

生脈散 0.1, 1.0, 10.0, 100.0 및 1,000.0 mg/kg을 각각 靜脈內 投與하여 局所腦血流量의 變化는 propranolol 投與前 126.3, 153.8, 173.0, 181.9 및 195.5% AU에서 112.0, 114.6, 120.3, 123.4 및 133.0% AU로 生脈散의 濃度에 따라 有意하게 局所腦血流量率이 減少하였다(Table XI).

IV. 考 察

生脈散에 對하여 李⁴²⁾는 瀉熱生津함으로써 補氣함을 立方目標로 한다고 하였으며, 生脈의 脈은 元氣라고 하였다.

本方의 構成藥材인 人蔘은 補益脾肺하여 生津하고, 麥門冬은 養陰清熱하여 生津하며, 五味子는 斂肺止汗하여 生津한다⁶⁵⁾. 따라서, 心臟이 여름에 火熱로 因하여 困乏하여 겠을 때 人蔘의 甘味로 心火를 瀉하고 五味子の 酸味로 이를 도우며, 麥門冬의 微苦寒味로 水源을 滋養하여 肺氣를 清肅케 함으로써 津液을 補하여 心臟의 火熱로 因한 元氣의 消耗을 막아 心臟으로 하여금 神明을 湧出케 하는 것이다. 이것은 汪⁶⁶⁾이 “補肺清心則氣充而脈復 故曰生脈也”라 한 뜻과 相通된다.

中風의 病因 및 病理에 관해서는 <<內經>>⁴⁰⁾以後 宋代까지의 學者들은 주로 風寒과 虛를 들고 있으며 金元時代의 劉⁴¹⁾, 李⁴²⁾, 朱³⁷⁾ 등은 火, 氣,

濕, 痰을 發病原因으로 보아 劉⁴¹⁾는 “主火論”에서 心火와 五志過極으로 火가 盛하여 風이 發生한다고 하였고 主로 九竅 및 四肢의 證候로 中風의 輕重을 區分하였다. 李⁴²⁾는 “主氣論”에서 40歲 以後가 되면 元氣衰退하여 虛弱해지므로 風病이 된다고 하여 “中風者非外來風邪乃本氣自病也 中血脈則口眼喎斜, 中腑則眼節廢, 中臟則生命危”라하여 中血脈을 言及하여 三大別하였다. 朱³⁷⁾는 “主濕論”에서 “濕生痰 痰生熱 熱生風 風生火”라고 하여 中風의 原因을 說明하였고, 以後 여러 學者들은 各各 多樣한 病因을 主張하였으나 대체적으로 內經⁴⁰⁾의 風, 劉河間⁴¹⁾의 火, 朱丹溪³⁷⁾의 濕痰, 李東垣⁴²⁾의 氣虛說 등이 代表적이다.

中風의 症狀에 對하여 張³⁸⁾은 中風을 半身不遂의 偏枯, 身無痛, 四肢不舉의 風痺, 忽然卒倒, 舌強不語, 中窒塞의 風懿, 諸痺類風症의 風痺로 命名하여 나타나는 症狀에 따라 中風을 四大症狀으로 分類하여 說明하였다. 한편 金³⁹⁾은 中風의 口眼喎斜, 精神夢寐, 言語難澁 등 症이, 西洋醫學에서 高血壓이 主要原因이 되어 發病하는 腦卒中의 症狀과 매우 密接한 關係가 있다고 하였다. 韓醫學에서는³⁴⁻³⁸⁾ 中風, 頭痛, 眩暈, 肝陽上亢 등이 高血壓으로 惹起되는 全身的 症狀와 類似하다고 보이며 中風의 一次的 原因疾患인 高血壓으로 因하여 病的 症狀으로 나타나는 樣態는 中風의 前兆證과 密接한 關係가 있다.

血壓은 心臟의 搏動과 收縮力, 末梢血管, 平滑筋의 緊張度, 體液의 量과 造成, 自律神經의 活性 및 renin, angiotensin을 包含한 各種 hormone과 生體內 內因性 活性物質 등에 의해 調節되며, 高血壓은 心臟의 血液搏出量과 末梢血管抵抗의 個別的 또는 兩側의 增加로 인해 發生되는 疾患으로 血壓이 正常보다 높은 境遇를 말한다. 이러한 高血壓은 腦血管循環의 障壁로 인한 意識障壁와 半身의 運動痲痺를 惹起시키는 腦卒中의 主要原因으로 알려져 있으며, 腦卒中은 크게 頭蓋內出血과 腦梗塞으로 二分하며, 다시 頭蓋內出血은 腦出血과 蜘蛛膜下出血로, 腦梗塞은 다시 腦動脈의 硬

化로 血管內腔이 狹小하게 되어 血行이 阻塞되어 나타나는 腦血栓과 腦血管以外的 곳에서 生成된 血塊 등이 腦血管을 閉塞시켜 惹起되는 腦塞栓으로 二分化하여 各各 四大分할 수 있다²⁸⁻³¹⁾.

高血壓으로 因한 腦血管의 病的 症狀으로 頭痛, 眩暈, 意識 및 運動障壁, 片麻痺, 言語障壁 등의 症狀을 惹起시키는데 이러한 病症의 發現을 腦卒中이라고 指稱하고 있다.

腦血管系 疾患은 그 病理 過程中에서 하나 또는 하나 以上의 腦血管이 關聯되는 모든 疾患을 包含하는 것으로 血管壁의 모든 異常, 血栓 또는 塞栓에 의한 血管閉塞, 血管의 破裂, 血壓下降으로 인한 腦循環不全, 血管 內徑의 變化, 血管壁 透過性의 變化, 血液 粘度의 增加, 또는 기타 血液性狀의 變化 등을 意味한다²⁷⁾.

正常人에서의 腦血流(cerebral blood flow, CBF)는¹¹⁾ 腦組織 100ml당 50~60ml/min, 즉 分당 全體적으로 700~840ml이며, 各 內頸動脈(internal carotid artery)에서 1/3씩, 椎骨基底動脈(vertebrobasilar artery)에서 1/3을 擔當하게 된다. CBF의 決定 要因으로 가장 重要한 것은 外因的 要因인 動脈灌流壓(arterial perfusion pressure) 즉 血壓(blood pressure)으로서 이는 心臟 搏出量(cardiac output)과 末梢血管 抵抗(peripheral vascular resistance)에 의해 決定되는데 이것은 延髓의 血管運動中樞(vaso-motor center)에 의해 調節된다.

腦虛血의 原因인^{11-13,25,27)} 局所血流의 障壁가 機能的인 神經學的 缺損과 形態學的인 損傷을 일으키기 위해서는 어떤 域值에 到達해야한다. 그러나 腦細胞의 壞死나 梗塞으로 發展해나가는 동안 初期 再灌流(early reperfusion)의 程度와 期間이 重要한 役割을 擔當하게된다. 腦虛血의 病態生理學的인 過程은²⁹⁾ 腦血流量의 變化를 中心으로 3 段階로 分類할 수 있다. 첫 번째 段階로는 初期貫流不全(initial perfusion failure)의 狀態가 나타나고 이때에 酸素의 消耗과 局所部位 腦에서의 glucose의 代謝는 完全히 혹은 相對的으로 保存

되어 조직은 不完全한 狀態이면서 역시 完全히 回復될 수 있는 狀態이다. 두 번째 段階는 infarction의 다음 段階로서 組織에서 必要로하는 減少된 代謝要求量을 넘어선 rCBF(luxury perfusion)에 의해 特徵지어진다. 세 번째는 腦虛血 損傷의 마지막 段階인 permanent infarct에서는 代謝量 減少와 局所腦血流量의 減少가 나타난다.

腦血流的 障導로 인하여 腦組織의 壞死를 일으킨 部位의 周邊에는 腦血流이 15~20ml/100g/min로 維持되는 部位가 있는데 이 部位는 腦機能이 低下되어 있으나 腦血流量이 增加하면 腦機能이 好轉될 수 있는 部位이다. 以上과 같이 腦組織은 腦血流的 減少 程度에 따라 그 機能이 低下되거나 停止되며 甚한 腦血流的 障導가 繼續될 때는 腦組織의 壞死를 招來하며 反對로 腦血流 障導가 發生한 後 數分內에 腦血流이 正常化 될 때는 腦組織의 壞死를 免하게 된다. 또한 penumbral zone(명암선반영 지역)에서는 時日이 經過한 後 에라도 腦血流이 正常化되면 그 部位의 腦機能은 好轉될 수 있다.

腦의 動脈 하나가 閉鎖되면 閉鎖部位로 부터 遠位部の 血管內의 質流壓은 低下되고 그 血管 周邊部位의 血管이 擴張되는데, 이때 側部血行(collateral circulation)을 通하여 充分한 血液이 供給되어지면 組織은 壞死를 免하게 된다. 그러나 흔히 腦血管疾患 患者 특히 高血壓이 있거나 高年 齡에서는 血管의 動脈硬化性 病變이 있으므로 이 側部 血行을 통한 腦血流 供給이 充分히 이루어지 지 않을 때가 많다^{28,29)}.

腦血流障導로서 일어나는 病變의 範圍에 따라서 global ischemia와 focal ischemia로 區分 할 수 있다. Global ischemia는 心臟停止, shock 또는 低血壓에서 腦로 가는 모든 血流이 갑자기 減少 또는 停止할 때 일어나며 이 때 發生하는 腦梗塞의 範圍와 그 程度는 血流供給障導의 時間, 側部血行의 狀態, 動脈硬化의 程度, 患者의 年齡 그리고 再灌流가 얼마나 效果的으로 이루어지는가에 달려있다³⁰⁾.

Laser-Doppler flowmeter(LDF)의 應用은 tissue blood flow⁴⁷⁾, 電氣的 刺戟에 의한 腦髓膜의 血流量 增加⁴⁸⁾, 神經外科에서의 頭部 損傷 患者의 血壓, 腦壓 및 局所腦血流量(ICU)^{49,50)}, 神經刺戟에 의한 手腕 關節의 血流量 變化⁵¹⁾ 그리고 三叉神經 刺戟에 의한 顏面의 血流量變化⁵²⁾ 등을 多樣한 laser probe를 利用하여 實驗에 使用하고 있으며, 韓醫學에서의 LDF의 使用은 아직까지는 많은 使用을 하고있지는 않으나 腦血管系 疾患 즉 中風 患者의 血壓, 腦壓 및 局所腦血流量을 測定하기위해서 實驗的 모델에서 使用을 하고 있다. 또한 血壓 및 局所腦血流量에 對한 實驗 方法으로는 尹동^{17,53-55)}이 使用한 方法도 있으며, 刺戟으로 腦血流量의 變動을 測定한 實驗^{56,57)}도 報告되어 있다

本 實驗에서 使用한 norepinephrine은 아드레날린성 神經傳達物質로 α 受用體에 作用하여 血管을 收縮시키며, yohimbine은 交感神經系의 $\alpha 2$ 受用體를 遮斷하고, propranolol은 交感神經系 β 受用體를 遮斷하는 藥物이다. 또한 indomethacin은 血管의 弛緩 反應이 prostaglandins의 作用인지를 알아보기 위한 cyclooxygenase 抑制劑이며, m-ethylene blue도 血管의 弛緩反應에 關與하는 cyclic GMP의 生成酵素인 guanylyl cyclase에 대한 抑制劑이다.

中風에 對한 治療는 먼저 應急狀態에서의 方法으로 捏法, 鍼法(三稜鍼), 開噤法, 取嚏法 및 吐法 등이 있으며⁶⁴⁾, 中風의 分類에 따른 治法으로는 辛涼開竅, 清肝熄風, 辛溫開竅, 除痰熄風, 益氣回陽救逆 등의 方法³⁶⁾으로 處方을 選定하고 藥物을 選擇하여 症狀의 緩和 및 後遺症을 最小化하는 治療를 한다^{4,3)}. 中風 治療의 處方 및 韓藥材의 選擇은 이처럼 多樣하지만 本 實驗에서는 中風의 脫症⁸⁾에 適用될 수 있는 清熱生津藥物로 構成된 生脈散¹⁻⁵⁾을 選擇하여 實驗을 實施하였다.

生脈散의 血管에 대한 實驗은 生脈散의 用量別로 血管의 弛緩反應을 나타내었고, 交感神經系 遮斷劑인 yohimbine(3×10^{-6} M) 과 propranolol(3

$\times 10^{-6}M$)을 前處置한 後의 血管弛緩 反應은 yohimbine에서 有意한 血管의 弛緩反應을 나타냈으며, propranolol은 生脈散이 高濃度에서만 弛緩反應을 나타냈다.

正常血壓 白鼠에서의 生脈散의 濃度 變化에 따른 血壓은 高濃度에서 血壓의 低下를 나타냈으며, 局所腦血流量은 有意한 增加를 나타냈다. 또한 Methylene blue(3mg/kg)와 indomethacin(3mg/kg)의 前處置로 局所腦血流量의 增加를 遮斷하였다.

以上の 實驗 結果를 살펴보면 生脈散의 血管에 대한 反應 樣相은 多様하며 이에 따른 遮斷劑의 效果 또한 다르나 주로 prostaglandins와 cyclic GMP生成에 作用하며, 血壓에는 別다른 變化를 나타내지 못했다. 局所腦血流量의 增加의 機轉 또한 prostaglandins와 cyclic GMP의 生成에 關與하는 것을 알 수 있었다.

本 實驗에서도 確認된 바 本方이 用量依存的으로 腦血流量을 增加시키는 것을 볼 때 生脈의 뜻이 바로 補肺清心하여 氣充而脈復케 하는 것이라고 생각된다. 이와 같은 生脈散의 效果에 대한 機轉은 아마도 生脈散을 구성하는 여러 韓藥材들의 相互作用에 의한 結果로 생각되며, 多様な 分離精製를 實施하여 有效 活性 成分과 局所腦血流量의 增加에 대한 作用 機轉이 밝혀져야 할 것이다. 또한 高血壓 治療를 위하여 過去부터 많이 사용되어 오고 있는 主要 韓藥材의 作用 즉 腦保護 效果에 대한 根源的 作用 機轉을 밝힘으로써 韓醫學의 基礎 理論의 現代의 解釋 및 定立에 있어서 重要な 一翼을 擔當하게 될 것이고, 高血壓 治療에 있어서 東西醫學的 結合에 의한 보다 效果的이고도 迅速한 治療 方法을 提示해 줄 수 있을 것으로 생각되며, 이런 點들과 아울러 腦血管障礙 疾患의 治療와 關聯지어 腦循環 改善 效果가 큰 새로운 藥物의 開發과 適用 등에 대하여 臨床的 側面에서의 새로운 研究 方向을 提示하게 될 것이다. 나아가 腦血流 障礙에 대한 새로운 治療 및 豫防 藥物을 豫想하고 이를 檢定할 수 있는 基礎 研究 資料

를 提供할 수 있으리라 생각된다.

V. 結 論

生脈散의 血管, 血壓 및 局所腦血流量에 對한 實驗에서 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 家兔의 摘出血管은 生脈散에 의해 弛緩反應을 나타내었다.
2. 白鼠의 血壓에 대하여 生脈散의 濃度에 따라 減少 하였다.
3. 白鼠의 局所腦血流量에 대하여 生脈散은 有意한 增加를 보였다.
4. Indomethacin 처리로 生脈散의 濃度에 따라 血壓이 增加하였다.
5. Indomethacin 처리로 生脈散의 濃度에 따라 局所腦血流量이 減少하였다.
6. Methylene blue 처리로 生脈散의 血壓에 有意한 變化는 觀察할 수 없었다.
7. Methylene blue 처리로 生脈散의 濃度에 따라 局所腦血流量이 減少하였다.
8. Propranolol 처리로 生脈散의 血壓에 有意한 變化는 觀察할 수 없었다.
9. Propranolol 처리로 生脈散의 局所腦血流量의 濃度에 따라 減少하였다.

以上の 實驗 結果를 살펴보면 生脈散의 血管에 대한 弛緩作用과 局所腦血流量의 增加의 機轉은 prostaglandins와 cyclic GMP의 生成과 이온 통로중에서 K^+ 통로에 關與하는 것을 알 수 있었다.

參考文獻

1. 李東垣, 「東垣十種醫書」, 서울 : 五洲出版社, 1986, p. 1, 19, 38~39.

2. 朱丹溪, 「丹溪心法」, 서울 : 杏林書院, 1965, pp. 38~39.
3. 李德信, 「氣血論」, 沈陽 : 遼東科學技術出版社, 1990, p. 83, 116, 155, 346~347.
4. 李鍾撲, 「現代中醫生理學基礎」, 서울 : 醫聖堂, 1993, p. 97
5. 팽배인, 「中醫方劑大辭典」第3輯, 北京 : 人民衛生出版社, 1994, pp. 578~581.
6. 나영설·윤상협·민병일, “最近 腦卒中에 對한 疫學的 考察”, 「慶熙醫學」, 7:280~286, 1991.
7. 程士德, 「素問注釋匯粹」上卷, 北京 : 人民衛生出版社, 1982, p. 75, 82, 473, 598, 602.
8. 常青, 「實用中風防治手冊」, 北京 : 中國中醫藥出版社, 1993, pp. 22~24, 46.
9. 孫思邈, 「備急千金要方」, 北京 : 人民衛生出版社, 1982, p. 153~155.
10. 張茂珍, 「中風條變」, 河南 : 河南科技社, 1988, pp. 3~6, 10~14.
11. 郭隆燦, 「圖解腦神經外科學」, 서울 : 第一醫學社, 1992, pp. 343~41.
12. 서울大學校 醫科大學, 「神經學」, 서울 : 서울大學校出版部, 1987, pp. 161~173.
13. 李文鎬·金鍾暉·許仁穆, 「內科學」下卷, 서울 : 學林社, 1986, pp. 1825~1826, 1871~1874.
14. 文炳淳, 「星香正氣散이 家兔의 頭蓋腦壓 및 血壓에 미치는 影響」, 圓光大學校 大學院, 1988.
15. 崔龍俊, 「定志丸이 腦組織의 生化學的 變化와 神經細胞의 損傷에 미치는 實驗的 研究」, 圓光大學校 大學院, 1996.
16. 유중삼, 「藿香正氣散이 흰쥐의 腦損傷에 미치는 影響」, 大田大學校 大學院, 1992.
17. 윤상협·민병일·류재환, “腦梗塞誘發 흰쥐의 局所腦血流量과 腦浮腫에 대한 二陳湯의 水 및 메탄올추출액의 效果”, 「大韓韓醫學會誌」, 17(2) : 161~167, 1996.
18. 金世吉, 「生脈散이 白鼠의 心血管系에 미치는 影響」, 圓光大學校 大學院, 1986.
19. 李應世, 「生脈散이 스포츠 飲料로서 運動修行 能力과 血液學的 變化에 미치는 影響」, 慶熙大學校 大學院, 1991.
20. 李韓九, 「生脈散 및 生脈散加味方의 效能에 對한 實驗的 研究」, 慶熙大學校 大學院, 1991.
21. 장주의·김광호, “生脈散이 暑病豫防效能에 미치는 實驗的 研究”, 「慶熙韓醫大論文集」, 14:247~254, 1997.
22. 申大澈·金瑩均·韓宗鉉·文九·金在燮, “生脈散이 血壓 및 局所腦血流量에 미치는 影響”, 「大韓韓方內科學會誌」, 18(2)167~176, 1997.
23. Snedecor G. H. and Cochran W. G., "Statistical Methods", 6th ed., Amos : lowastate Univ., 1967.
24. Eric R., Raymond D., "Principles of neural science", 2nd edition, New York : Elsevier Science Publishing Co. Inc., 1985, pp. 845~861.
25. 金基錫, 「腦」, 서울 : 성원사, 1989, pp. 49~50.
26. Heiss W. D., "Pathophysiology of ischemic stroke as determined by PET", Stroke 21(1) : 12~13, 1990.
27. 大韓神經外科學會, 「神經外科學」, 진수출판사, 서울 : 1988, pp. 303~305.
28. 서울大學校 醫科大學 內科學敎室編, 「內科學」, 서울 : 君子出版社, 1996, pp. 146~158.
29. 金祐謙, 「人體의 生理」, 서울 : 서울大學校出版部, 1985, pp. 30~47, 107~118.
30. 李文鎬, 「內科學」上卷, 서울 : 學林社, 1986,

- pp. 77~81.
31. 醫學教育練修院, 「家庭醫學」, 서울 : 서울大學校出版部, 1987, pp. 225~258.
 32. 吳建, 「內科學」上卷, 서울 : 南山堂, 1952, pp. 123~127.
 33. 李京燮, 「心系內科學」, 서울 : 學林社, 1983, pp. 18~23, 147~186.
 34. 上海市高血壓研究編, 「高血壓症」, 中國 : 上海科學技術出版社, 1978, pp. 3~13, 32~33.
 35. 金定濟, 「東醫臨床要鑑」, 서울 : 書苑堂, 1977, pp. 128~130.
 36. 上海中醫學院編, 「中醫內科學」, 香港 : 商務印書館, 1975, pp. 297~309.
 37. 朱震亨, 「丹溪心法附餘」, 서울 : 大星文化社, 1982, pp. 67~70.
 38. 張介賓, 「景岳全書」, 台北 : 台聯國風出版社, 1975, pp. 175~187.
 39. 金永錫, 「中風의 病因病理에 관한 文獻的 考察」, 慶熙大學校 碩士學位論文, 1980.
 40. 楊維傑, 「黃帝內經 靈樞譯解 素問譯解」, 서울 : 成輔社, 1980, pp. 42~61, 235~243, 320~327.
 41. 劉完素, 「劉河間傷寒三六書」, 서울 : 成輔社, 1976, pp. 37~38, 157~159.
 42. 李杲, 「東垣十種醫書」, 서울 : 五洲出版社, 1986, pp. 632~633.
 43. 金世吉, 「風의 病理의 意味糾明과 中風의 原因 및 治療에 對한 東西醫學의 比較」, 「大韓韓醫學會誌」, 16(1) : 96~117, 1995.
 44. Bonner RF·Nossal R, "Principles of laser Doppler flowmetry. In : Laser-Doppler blood flowmetry.", Shepherd AP. Öberg PA. eds., Boston : Kluwer Academic, 1990, pp. 17~45.
 45. Nilsson GE, "Perimed's LDV flowmeter. In: Laser-Doppler blood flowmetry.", Shepherd AP. Öberg PA. eds., Boston: Kluwer Academic, 1990, pp. 57~72.
 46. Shepherd AP, "History of laser-Doppler blood flowmeter. In: Laser-Doppler blood flowmetry.", Shepherd AP. Öberg PA, eds., Boston : Kluwer Academic, 1990, pp. 1~16.
 47. Vongsavan N. and Matthews B., "Some aspect of the use of Laser Doppler flowmeters for recording tissue blood flow.", *Experimental Physiology*, 78 : 1~14, 1993.
 48. Meiko Kurosawa · Karl Messlinger · Matthias Pawlak and Robert F.Schmidt, "Increase of meningeal blood flow after electrical stimulation of ratdura mater encephali: mediation by calcitonin gene related peptide.", *British Journal of Pharmacology*, 114 : 1397~1402, 1995.
 49. Bolognese P, Miller JI, Heger IM and Milhorat TH, "Laser-Doppler flowmetry in neurosurgery.", *Journal Neurosurgical Anesthesiology*, 5(3) : 151~158, 1993.
 50. Kirkpatrick PJ · Smielewski P · Czosnyka M · Pickard JD, "Continuous monitoring of cortical perfusion by laser Doppler flowmetry in ventilated patients with head injury.", *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 57 : 1382~1388, 1994.
 51. Khoshbaten A. and Ferrell W. R., "Alteration in cat knee joint blood flow induced by electrical stimulation afferents and efferents.", *Journal of Physiology*, 430 : 77~80, 1990.
 52. Jane EK · David TB · Connor HE · Brain SD, "Trigeminalganglion stimulation incre-

- ases facial skin blood flow in the rat : a major roal for calcitonin gean-related peptide.", Brain Research, 669 : 93~99, 1995.
53. Verhagen MJ. Todd MM·Warner DS·James B·Weedks J, "The roll ofelectrode size on the incidence of spreading de - pression and on cortical cerebralblood flow as measured by H2 clearance." J. cereb. Blood Flow Metab., 12 :230~237, 1992.
54. 尹相協, "intraluminal suture Technique에 의한 實驗的 腦虛血在管流가 血壓,局所腦血流量, 腦梗塞 및 腦浮腫 形成에 미치는 影響", 「慶熙醫學」, 10 :114~124, 1994.
55. 尹相協·柳在煥·洪南斗, "水溝穴 刺戟에 의한 3次神經興奮 및 血壓上昇이 實驗的 腦梗塞의 局所腦血流量 增加에 미치는 影響", 「大韓韓醫學會誌」, 15(1) : 193~202, 1994.
56. 湯德安, 「巨刺對急性實驗性 腦缺血家兔 腦血流圖的影響」, 中西醫結合雜誌, 8(8): 481~482, 1988.
57. 蔣達樹, 「鍼刺對實驗性 腦缺血貓 腦血流量的影響」, 中西醫結合雜誌, 3(4) : 238~240, 1988.
58. George Paxinos, "The Rat Nervous System", Australia : Acdemic Press,1995, pp. 3~35.
59. Morii S·Ngai AC·Winn HR, "Reactivity of rat pial arterioles and venules to adenosine and carbon dioxide : Detailed descripton of the closed cranialwindow technique on rats.", J. Cereb Blood FlowMetab., 6 : 34~41, 1986.
60. Joseph E·Lebasseur MS·Wei EP·Raper AJ·Kontos HA andPatterson JL, "Detailed description of a cranial window technique for acute and chronic exper - iments.", Stroke, 6 : 308~317, 1975.
61. Wang B·Ma L·Liu T, "406 case of angina pectoris in coronary heartdisease treated with saponin of Tribulus ter - restris.", Chung His Chieh Ho TsaChih, 10(2) : 85~87, 1990.662
62. 朴振鎬·宋春浩, "白痰藜水鍼이 鎮痛 및 抗痙攣 效果에 미치는影響", 「大韓鍼灸學會誌」, 12(2) : 369~380, 1995.
63. Dockingham J, "The Dictionary of Natural Products.", 1990, pp. 2573, 3096, 3221~3222, 5204~5205, 5210~5211, 5213, 5506~5509.
64. 許浚, 「東醫寶鑑」, 서울 : 南山堂, 1975, p.74, 292.
65. 廣州中醫學院, 「方劑學」, 北京 : 人民衛生出版社, 1983, pp. 245~246.
66. 汪認庵, 「醫方集解」, 서울 : 醫道韓國社, 1976, pp. 221~222.