

우황청심원이 정상인의 뇌혈류 및 혈압에 미치는 영향

경희대학교 한의과대학 심계내과학교실 *

김영석*

ABSTRACT

Effects of Uwhangchungsimwon(牛黃清心元) on Cerebral Blood Flow and Systemic Blood Pressure in Humans

Young-Suk Kim, O.M.D.,
Department of Circulatory Internal Medicine,
College of Oriental Medicine,
Kyung Hee University, Seoul, Korea

Uwhangchungsimwon(UC) has been used in the treatment of a wide variety of conditions including stroke, hypertension, arteriosclerosis, autonomic imbalance, mental instability, etc in Korean traditional hospitals, In particular it is often initially chosen for emergency care of acute stroke.

The aim of this study was to evaluate the effect of UC on cerebral hemodynamics. Using transcranial Doppler ultrasound, we studied changes of mean flow velocity and pulsatility index(PI) of middle cerebral arteries (MCAs) from 11 health young volunteers who were administrated with 1 pill UC and 11 health controls who were not. We obtained hypercapnia with breath-holding and evaluated cerebrovascular

접수일 : 1999. 6. 10

심사일 : 1999. 7. 15

reactivity with breath-holding index(BHI). Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and heart rate were measured using ambulatory blood pressure monitoring(ABPM). In UC administration group, the evaluation was performed during basal condition, and repeated at 20, 40, and 60 min after administration. In controls, the evaluation was performed at corresponding time intervals.

Mean flow velocity in middle cerebral artery, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and heart rate did not change during the observation period and were not different between these two groups. However, administration of UC was associated with decreases in PI by 3.6~12.4%, in BHI by 17.9~24.8% compared with pre-administration period. Decreases in PI and BHI with UC were significantly different compared with control group ($p<0.05$). These results indicate that UC decreases PI and BHI in cerebral artery, which is due to a dilation of cerebral resistance vessels.

Key words : Uwhangchungsimwon · transcranial Doppler ultrasound · cerebral blood flow · cerebrovascular reactivity · pulsatility index · blood pressure

I. 緒論

경두개 도플러(Transcranial doppler, 이하 TCD)는 Doppler effect를 이용하여 비침습적인 방법으로 두개강내 혈류의 속도와 방향 등을 측정하여 두개강내 혈류역학적인 변화를 평가하는 장비로서, 1982년 Aaslid 등의 보고이후 많은 연구 및 임상에 응용되고 있다. 특히 TCD는 뇌혈류속도의 변화 등을 반복적으로 측정할수 있어 최근에는 이를 이용하여 뇌혈관에 미치는 약물의 효과를 평가하는 연구^{4,11,14,21,22}들이 보고되고 있다.

牛黃清心元은 1107년경 陳師文⁶⁾의 太平惠民和劑局方에 최초로 수록된 이래로 중풍의 구급약으로서 뿐만아니라 심·뇌혈관계 및 신경계질환에 널리 응용되고 있는 약물이다. 또한 최근 동물실

험을 통한 연구에서 혈관확장작용^{7,28)}, 혈압강하작용^{2,3,7)}, 이노작용⁷⁾, 진통³⁾, 항경련작용³⁾, 저산소성 뇌장해 보호작용³⁾, 심장수축력 억제³⁾, 뇌세포 손상억제효과⁵⁾ 등이 보고되었으나 아직까지 우황청심원이 정상인의 뇌혈류 및 혈압에 미치는 영향에 관한 연구는 없었다.

이에 저자 등은 정상인을 대상으로 TCD를 이용하여 牛黃清心元의 대뇌동맥 혈류에 미치는 영향 및 24시간 혈압측정기를 이용하여 牛黃清心元 투여전후의 혈압 및 맥박수를 측정하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 對象 및 方法

1. 연구대상

20세 전후의 건강한 남녀 지원자 30명중 분석하기 좋은 도플러 스펙트럼을 얻은 22명을 대상으로 하였다. 이들 대상자들은 심장질환이나 고혈압의 과거력이 없었고 최소한 검사 10시간 전부터 담배, 술, 커피를 금하도록 하였다. 대상자들은 무작위적인 방법으로 2가지 군으로 나누었으며 1군은 우황청심원 투여군(실험군)으로 다른 1군은 우황청심원을 투여하지 않은 대조군으로 하였다. 실험군의 평균연령은 29세±1.3세(모두 남자)이었고 대조군은 28.7±1.6세(남녀비 9 : 2)이었다.

2. 실험약제

이 연구에 사용된 약제는 경희의료원 한방제제해설집¹⁾에 기재된 우황청심원으로 경희대학교 한의과대학 부속 한방병원 약제과에서 제조하였으

Table 1. The composition and quantity of Uwhangchungsimwon

constituent herbs		weight (mg/pill)
山藥	Dioscoreae Rhizoma.	315.0
甘草 (炙)	Glycyrrhizae Radix(broiled)	225.0
人蔘	Ginseng Radix	112.5
蒲黃(炒)	Typhae Pollen(parched)	112.5
神曲 (炒)	Massa Medicata	112.5
水牛角	Fermentata(parched)	79.0
大豆黃卷(炒)	Bubalus Cornu	79.0
肉桂	Glycine semen	79.0
阿膠珠	Germinatum(parched)	79.0
白芍藥	Cinnamomi Cortex	79.0
麥門冬	Asini Gelantium	67.5
黃芩	Paeoniae Radix Alba	67.5
當歸	Liriopsis Tuber	67.5
防風	Scutellariae Radix	67.5
白朮	Angelicae gigantis Radix	67.5
柴胡	Ledebouriellae Radix	67.5
桔梗	Atractylodis macrocephalae Rhizoma	56.5
杏仁	Bupleuri Radix	56.5
白茯苓	Platycodi Radix	56.5
川芎	Armeniaca amarum Semen	56.5
牛黃	Poria	56.5
羚羊角	Cnidii Rhizoma	45.0
龍腦	Bovis Calculus	45.0
麝香	Atelopsis Cornu	45.0
白薇	Borneolum	37.5
乾薑(炮)	Moschus	30.0
大棗	Ampelopsis Radix	30.0
蜂蜜	Zingiberis Radix(baked)	1200.0
金箔	Jujubae Fructus	1000.0
	Mel	1000.0
	Gold	q.s.
Total amount		4179mg

며, 처방내용과 1丸의 분량은 Table 1과 같다.

3. 검사 방법

1) 뇌혈류 측정

대상자를 침대에 앙와위로 최소 2분간 안정시킨후 검사를 시작하였다. 검사 기기는 PIONEER TC2020(EME, Germany)이었으며 사용 mode를 On line monitoring으로 하고 2Mhz 탐촉자(probe)를 사용하여 중대뇌동맥의 평균혈류속도를 측정하였다. 이때 측정깊이는 측두창으로부터 5.5-6.0Cm으로 하여 중대뇌동맥의 혈류를 확인한 다음 대상자의 머리에 headband를 착용하여 probe를 고정시켰다. 이때 사용된 sample 및 gain값은 혈류의 파형이 가장 잘 유지되는 값으로 하였다. 먼저 안정시의 중대뇌동맥의 평균혈류속도, Pulsatility index(PI)를 측정하고 Markus 등²⁰⁾이 제시한 방법인 호흡중지법을 이용하여 Breath holding index(BHI)를 계산하여 뇌혈관 반응도를 평가하였다. BHI는 안정시의 평균혈류속도에 대한 호흡중지시의 평균혈류속도 증가치의 백분율을 호흡중지시간으로 나누어 얻어졌다.

$$BHI = \frac{\Delta V \cdot 100}{V_m \cdot S}$$

이때 V_m 은 안정시의 평균혈류속도이고, ΔV 는 호흡중지시에 증가하는 혈류속도와 안정시의 혈류속도의 차이이며, S 는 호흡중지시간을 말한다. 호흡중지는 정상적인 호흡중에 이루어져야 하며 약 30초이상을 유지하도록 지시하였다. 처음의 측정이 이루어진 다음 5분후 안정시의 평균혈류속도, PI 및 BHI를 동일한 방법으로 다시 한번 기록하였다. 그리고 실험군은 牛黃清心元을 경구 투여한 다음 60분동안 매 20분 마다 평균혈류속도, PI 및 BHI를 반복 측정, 기록하였다. 대조군은 우황청심원을 복용하지 않은 상태로 실험군과 동일한 시간 간격에 동일한 방법으로 측정하였다.

2) 혈압 및 맥박수 측정

혈압의 측정은 뇌혈류측정과 별도로 다른 날에 이루어졌으며 측정 기기는 24시간 활동혈압 측정기·TM 2420 Blood Pressure Monitoring(A & D Engineering, Inc. U.S.A.)를 이용하였다. 먼저 대상자의 좌 또는 우측 상완에 cuff를 감고 microphone을 상완동맥위에 테이프로 부착하여 거기에서 발생하는 Korotkoff sound를 감지함으로써 수축기혈압, 확장기혈압 및 맥박수가 측정, 기록되도록 장치하였다. 대상자들은 편안하게 누운 자세로 10분간 안정한 다음 안정시의 수축기혈압, 확장기혈압, 맥박수를 측정하였고 우황청심원 투여후 60분 동안 매 20분 간격으로 측정을 반복하였다. 또한 대조군은 우황청심원을 복용하지 않고 실험군과 동일한 방법으로 측정하였다.

3) 통계방법

자료의 분석은 SAS²⁵⁾를 이용하였다. 모든 측정된 data는 평균±표준편차로 표기하였고 실험군과 대조군간의 차이를 평가하기 위하여 Repeated measure of ANOVA를 이용하여 분석하였으며 P 값이 0.05이하인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

III. 結果

1. 혈압 및 맥박의 변화

우황청심원 투여군과 대조군의 수축기 혈압과 확장기 혈압, 맥박수의 각 시점별 측정치는 Table 2와 같다. 우황청심원 투여후에 20분 간격으로 총 60분동안 측정된 수축기혈압과 확장기혈압, 맥박수의 변화는 우황청심원을 투여하지 않은 대조군의 각 시점간 측정치와의 비교에서 유의한 차이를 나타내지 않았다(Fig. 1-3).

Table 2. Mean values of the hemodynamic variables recorded at 20-min intervals in UC-administration and control subjects

	Time (min)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	HR (beats/min)
Group 1 : UC administratio n (n=11)	Baseline	123.0±8.6	68.2±7.9	65.3±9.6
	20	117.3±3.6	66.2±4.8	60.2±10.4
	40	116.9±11.4	65.1±5.5	62.2±11.6
	60	119.0±10.0	62.8±10.5	60.8±12.3
Group 2 : no drug control (n=11)	Baseline	120.3±9.7	72.3±8.5	69.6±13.7
	20	119.8±10.2	68.9±6.7	66.0±12.7
	40	117.5± 8.5	66.9±5.5	64.5±15.5
	60	118.3±16.0	69.6±8.8	66.9±11.1

Values are mean±SD.

UC, Uwhangchungsimwon; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HR, heart rate

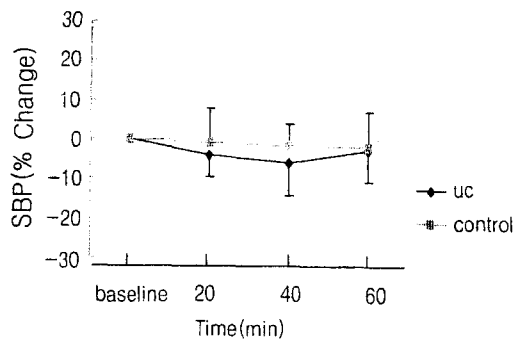


Fig. 1. Percent changes from baseline in systolic blood pressure (SBP) for each group. UC, Uwhangchungsimwon-administration group; control, non-administration group.

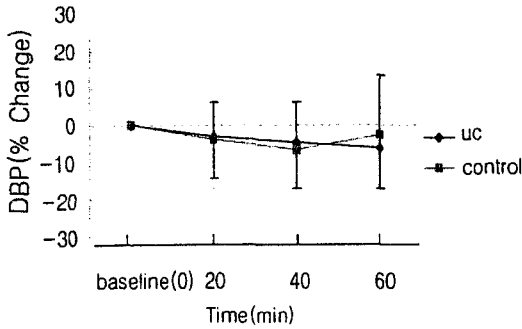


Fig. 2. Percent changes from baseline in diastolic blood pressure (DBP) for each group. UC, Uwhangchungsimwon administration group; control, non administration group.

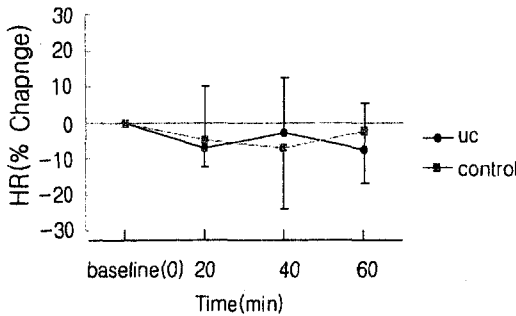


Fig. 3. Percent changes from baseline in heart rate (HR) for each group. UC, Uwhangchungsimwon administration group; control, non-administration group.

2. 뇌혈류의 변화

우황청심원 투여군과 우황청심원이 투여되지 않은 대조군의 각 시점별 평균혈류속도, PI, BHI 측정결과는 Table 3과 같다. 우황청심원 투여후 60분 동안 중대뇌동맥의 평균뇌혈류속도(Vm)의 변화는 각 시점별 대조군과의 비교에서 유의한 차이가 나타나지 않았다(Fig. 4). 그러나 PI는 우황청심원 투여전에 비하여 투여후 20분에 3.6% 감소하였고, 40분에는 12.2%로 감소하여 동일 시점의 대조군과 비교하여 유의한 차이를 나타내었고

($P < 0.05$), 이후에도 계속 감소하는 추세를 보였다(Fig. 5). BHI는 우황청심원 투여후 20분에 안정시보다 24.8% 감소하여 최저치를 나타냈으며 동일 시점의 대조군과 비교하여 유의한 차이를 나타냈다($P < 0.05$). 그러나 40분, 60분에는 투여전보다 각각 22.5%, 17.9% 감소된 결과를 보여 점차 감소폭이 줄어들음을 알 수 있었다(Fig. 6). 한편 대조군은 우황청심원 투여군에 비하여 늦게 BHI가 감소되는 결과를 나타내었다.

Table 3. Mean values of Transcranial Doppler sonography data recorded at 20-min intervals in UC administration and control subjects

	Time (min)	Vm (Cm/sec)	PI	BHI
Group 1 : UC administration (n=11)	Baseline	54.5±7.2	0.85±0.12	1.23±0.17
	20	52.9±7.6	0.85±0.12	0.93±0.28
	40	53.5±8.9	0.75±0.12	0.95±0.29
	60	55.2±7.7	0.74±0.12	1.02±0.36
Group 2 : no drug control (n=11)	Baseline	58.5±5.4	0.78±0.10	1.05±0.19
	20	54.8±6.4	0.81±0.15	0.95±0.23
	40	55.8±6.3	0.78±0.13	0.86±0.28
	60	56.0±6.4	0.74±0.10	0.85±0.17

Values are mean±SD.

UC, Uwhangchungsimwon; Vm, mean velocity; PI, pulsatility index; BHI, breath holding index

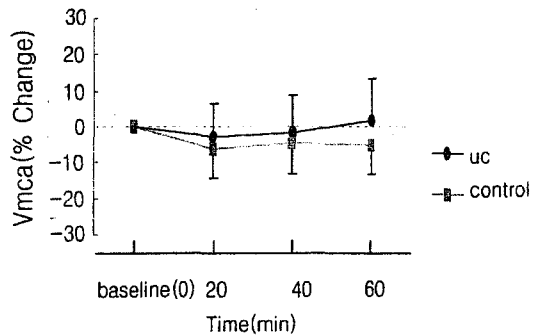


Fig. 4. Percent changes from baseline in mean middle cerebral artery blood flow velocity (Vmca) for each group. UC, Uwhangchungsimwon-administration group; control, non-administration group.

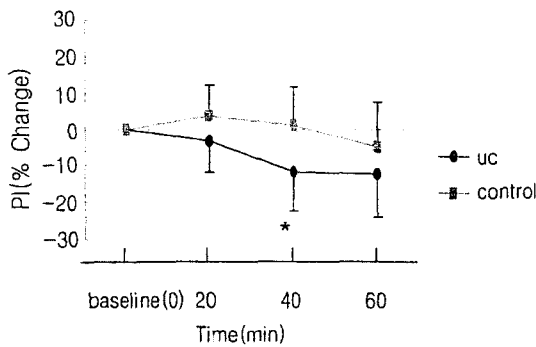


Fig. 5. Percent changes from baseline in Pulsatility index (PI) of the middle cerebral artery for each group. UC, Uwhangchungsimwon-administration group; control, non-administration group. * p<0.05 versus control.

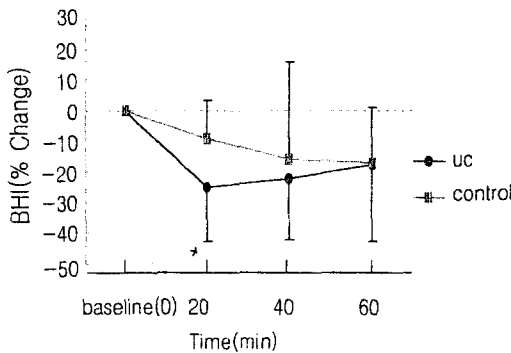


Fig. 6. Percent changes from baseline in Breath-holding index (BHI) for each group. UC, Uwhangchungsimwon-administration group; control, non-administration group. * p<0.05 versus control.

IV. 考 察

경두개 도플러(Transcranial doppler, TCD)는 Doppler effect를 이용하여 두개강내 혈류의 속도와 방향 등을 측정하여 두개강내 혈류역학적인 변화를 평가하는 장비로서, 1982년 Aaslid등의 보고 이후 많은 연구 및 임상에 응용되고 있다. 비록 뇌혈류속도(velocity)가 뇌혈류(blood flow)와 절대적 의미에서 같지는 않지만 양자는 상호 비례적이라고 보고되고 있으며^{9,25)} TCD를 이용하여 절대적인 뇌혈류를 측정할 수는 없지만 측정 깊이와 각도가 일정한 혈류의 상대적인 변화에 대하여 정확한 정보를 제공할수 있다²⁹⁾. 따라서 TCD는 비침습적이고 다른 뇌혈류 측정방법들과 달리 방사능 폭로의 위험이 없는 장점외에도 연속적으로 뇌혈류속도의 monitoring이 가능하며 약물이 뇌혈류에 미치는 영향을 시간대별로 측정(minute to minute readings)할 수 있는 장비로 주목받고 있다²²⁾.

TCD를 이용한 약물의 영향평가에 관한 연구로 Dahl 등¹⁴⁾은 Nitroglycerin투여 전후의 혈류속도 및 혈관직경의 변화에 대하여 보고하였고, Markus 등²¹⁾은 indomethacin, asprine, sulindac투여 전후의 정상 중대뇌동맥의 혈류속도 및 뇌혈관반응도를 비교하여 보고하였으며, Mathew 등²²⁾과 Chomicki 등¹¹⁾은 각각 Diazepam과 Dotarizine투여후 TCD를 이용하여 뇌혈류속도의 변화를 보고하였다. 국내에서도 박 등⁴⁾은 정상인을 대상으로 니트로글리세린 투여 전후의 중대뇌동맥의 혈류속도를 측정하여 보고한 바가 있다.

우황청심원은 1107년경 陳師文⁶⁾의 太平惠民和劑局方에 최초로 수록된 이래로 증풍, 고혈압, 동맥경화증, 자율신경실조증, 정신불안증, 히스테리, 불면 등에 활용되며, 증풍의 구급약으로서 뿐만아니라 심뇌혈관계 및 신경계 질환에 널리 응용되고 있다. 또한 최근의 실험적 연구에서도 남³⁾은 우황청심원의 진통, 수면시간의 연장, 항경련효과, 저

산소성 뇌장해 보호작용, 혈압강화작용, 심장 수축력 억제작용, 심장 수축력항진에 대한 길항작용 등을 보고하였고, 고²⁾는 우황청심원이 장간평활근 및 혈관평활근에 대한 수축성작용과 이완성작용이 공존하고 있어 평활근의 조절에 관여한다고 보고하였으며, 홍 등⁷⁾은 우황청심원이 혈관확장작용, 혈압강화작용 및 이뇨작용 등이 있음을 보고하였다. 또한 고 등¹⁸⁾은 우황청심원이 허혈을 유발시킨 흰쥐의 심근의 기능을 보호, 유지시키는데 효과가 있다고 보고하였고, 서 등²⁸⁾은 우황청심원이 동물모델에서 norepinephrine으로 유도된 혈관수축을 억제하여 특히 뇌혈관에서 다른 동맥들보다 더욱 큰 혈관확장작용을 나타내었다고 보고하였으며, 조 등⁵⁾은 우황청심원이 경동맥 결찰로 야기시킨 실험동물의 뇌세포 손상을 보호하는 작용이 있음을 보고하여 우황청심원의 임상적 효능을 실험적으로 검증한 바 있다. 그러나 아직까지 우황청심원이 사람의 뇌혈류 및 혈압에 미치는 영향에 관한 보고는 없었다. 이에 저자들은 TCD 및 24시간 혈압측정기를 이용하여 우황청심원 투여 전·후의 중대뇌동맥 혈류속도, PI, BHI 및 혈압, 맥박수 등을 측정하였다.

이 연구의 결과 우황청심원이 수축기 혈압, 확장기 혈압, 맥박수에 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타나 우황청심원이 혈압을 감소시킨다는 홍 등⁷⁾과 남 등³⁾의 보고와 다른 결과를 보였다. 이에 대한 원인으로는 기존의 연구가 여러 가지 조건을 제한시킨 동물실험인 반면 이 연구는 여러 변수가 발생할 수 있는 임상실험이었으며 또한 24시간 활동혈압기를 이용한 혈압 측정상의 오차도 배제할 수 없을 것으로 생각된다.

TCD를 이용한 각종 도플러 변수에 대한 본 연구의 결과 우황청심원 투여군이 우황청심원을 투여하지 않은 대조군에 비하여 유의하게 낮은 Pulsatility index(PI) 및 Breath holding index(BHI)를 나타냈다. PI는 평균혈류속도에 대한 수축기 최고혈류속도와 확장기 최소혈류속도 차이의 비율을 말하는데 이는 측정혈관 전방의 혈관저항

(cerebrovasclar resistance)이나 측정혈관 자체의 확장성(distensibility)을 평가하는데 사용된다¹⁰⁾. Kodaira 등¹⁹⁾은 PI의 감소는 미세저항혈관의 확장을 암시한다고 하였고, 많은 연구들에서 PI의 증가는 말단 혈관의 저항이 증가할 때에 나타난다고 하였다¹³⁾. 또한 Czosnyka 등¹³⁾은 뇌관류압의 저하로 말미암아 자동조절능이 작용하면 PI는 증가하지만, 뇌관류압이 변화하지 않고 안정되어 있을 때 PI의 변화는 말단 혈관 저항의 변화에 영향을 받는다고 하였다. 이 연구의 경우와 같이 우황청심원의 투여로 혈압의 변화가 나타나지 않은 것은 뇌관류압이 변화하지 않았음을 나타내므로 우황청심원 투여후 PI의 감소는 뇌 말단부 혈관 저항의 감소를 의미한다고 생각된다.

또한 BHI^{20,26,27)}는 뇌혈관반응도(Cerebrovascular reactivity)를 평가하는 지표의 하나로서, Silvestrini 등²⁷⁾은 뇌혈관반응도가 뇌의 대사에 대한 뇌혈관의 반응능력이라고 하였고, Poli 등²⁴⁾은 뇌모세혈관의 확장능력으로도 정의된다고 하였다. 최근에는 뇌혈관반응도를 이용하여 약물의 효능을 평가하기도 하는데, Czernicki 등¹²⁾은 Dotarizine과 Flunarizine이 과호흡으로 인한 뇌혈관의 수축을 억제하여 혈관확장의 효과가 있음을 보고하였고, Markus 등²¹⁾은 Aspirine이 뇌혈류 및 저관류압에 대한 혈관반응도를 저하시키지 않음을 보고하였다. 또한 BHI의 유용성에 대하여 Müller 등²³⁾은 BHI가 뇌혈관반응도의 평가방법으로서 임상적으로 유용하다고 하였고, Silvestrini 등^{26,27)}도 BHI가 간단하지만 재현성이 있는 방법이라고 하여 BHI를 이용하여 담배가 뇌혈관반응도에 미치는 영향을 보고하였고, 편두통환자의 뇌혈관반응도를 보고한바 있다. 이 연구에서 우황청심원을 복용한 실험군에서 대조군에 비해 유의하게 BHI가 감소한 결과를 보였는데 이는 '뇌혈관반응도가 저하되는 것은 뇌혈관의 저항성이 감소된 때문'으로 설명한 Silvestrini 등²⁷⁾의 보고와 같이 우황청심원이 뇌동맥의 혈관저항성의 감소시켜 뇌모세혈관을 확장시킨 때문으로 생각할 수 있

다.

우황청심원을 복용하지 않은 대조군에서 점진적으로 BHI가 감소된 이유는 TCD monitoring 중에 발생한 졸음의 영향으로 생각된다. Grant 등¹⁶⁾은 각성시에 비하여 수면중에 뇌혈관의 자동조절능력이 이용될 수 있는 혈관확장 예비력이 저하되고 뇌혈관의 저항도 감소되었다고 보고하였는데 검사중에 나타난 수면의 영향으로 뇌모세혈관이 확장되고 이로 인해 대조군에서도 BHI가 점진적으로 감소한 것으로 추측된다.

한편 우황청심원 투여후에 혈관확장과 함께 평균혈류속도의 증가가 기대되었으나 대조군에 비해 유의한 차이가 나타나지 않았다. 이는 우황청심원 투여로 측정혈관이 확장되고 혈관탄력성이 변화되므로 인해 혈류량의 변화가 직접 뇌혈류속도에 영향을 주지 않은 것으로 생각되나, Huber 등^{15,17)}이 3mm이상의 비교적 굵은 뇌혈관은 과탄산혈증(hypercapnia) 자극에 대하여도 반응하지 않는다고 보고한 바 있어 이에 대한 보충연구가 필요하다고 생각된다.

또한 우황청심원 투여후 20분에 최저치로 감소되었던 BHI가 이후 60분 경과까지 다시 점차 증가 추세를 보인 것은 우황청심원 약효의 지속시간과 관련지어 생각해 볼 수 있으므로 향후 보다 오랜 시간동안 monitoring하는 것이 필요할 것으로 생각되며 우황청심원 약효의 반감기에 대한 연구 및 용량에 대한 연구도 필요할 것으로 생각된다. 그리고 뇌혈류속도와 PI는 혈중 이산화탄소의 농도의 변화와 밀접한 관련을 가지므로 혈중의(또는 호기시의) 이산화탄소 농도를 monitoring하지 못한 것이 본 연구의 아쉬운 점으로 생각된다.

결론적으로 우황청심원은 중대뇌동맥의 PI 및 BHI를 감소시킴으로써 뇌내 저항혈관을 확장시키는 효과가 있음을 알 수 있었으며 이는 폐쇄성 뇌혈관질환에 있어 임상적인 유효성을 나타내는 우황청심원의 작용기전을 설명하는 근거가 될 수 있을 것으로 생각된다. 그리고 이와같은 연구는 향후 고혈압이나 뇌혈관질환 등의 환자에게 약물투

여후 약물에 의한 뇌혈류 및 혈류역학의 변화를 평가할 수 있는 좋은 방안이 될 수 있을 것으로 생각되어 지속적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

參考文獻

1. 경희의료원 한방병원: 한방제제해설집(2집). p 75, 서울, 경희의료원, 1992
2. 고용석: 牛黃清心元이 평활근에 미치는 영향. 서울, 경희대학교대학원, 1976
3. 남상경: 牛黃清心元과 소합향원의 효능에 관한 연구. 서울, 경희대학교대학원, 1992
4. 박일, 장경식, 안기완, 최연수, 국기용, 홍순표: 정상인에서 도플러 초음파술을 이용하여 측정된 니트로글리세린 투여후 두개내 혈류속도의 변화. 대한내과학회지 48(4):510~517,1995
5. 조태순, 이선미, 이은방, 조성익, 김용기, 신대회, 박대규: 신우황청심원의 뇌허혈 및 중추 신경계에 대한 약효. 약학회지 41(6):817~828, 1997
6. 陳師文: 太平惠民和劑局方. p3, 臺北, 旋風出版社, 1975
7. 홍남두, 김남재, 김규섭: 생약복합제제의 약효연구(제 35보)-牛黃清心元의 순환기계에 미치는 영향. 생약학회지 18(4):241~248, 1988
8. Barzo P, Doczi T, Csete K, Buza Z, Bodosi M: Measurements of regional cerebral blood flow and blood flow velocity in experimental intracranial hypertension: infusion via the cisterna magna in rabbits. Neurosurgery 28:821~825, 1991
9. Bishop CCR, Powell S, Rutt D, Bro-wse NL: Transcranial Doppler measur-

ement of middle cerebral artery blood flow velocity : a validation study. *Stroke* 17:913~915, 1986

10. Carretta R, Bardelli M, Muiesan S, Vran F, Fabris B, Fischetti F, Campanacci L: Regional hemodynamic effects of slow release nicardipine in elderly patients with hypertension : Evaluation by a new ultrasound technique. *Am Heart J* 117:229, 1989

11. Chomick J, Jurkiewicz J, Zabolotny W, Czernicki Z, Cervos-Navarro J: Effect of Dotarizine on CO₂-Dependent Cerebrovascular Reactivity. *Acta Neurochir(Wien)* 136:186~188, 1995

12. Czernicki Z, Jurkiewicz J, Bojanowski K, Piechnid S, Cervos-Navarro J: Effects of the calcium blockers Dotarizine and Flunarizine on cerebrovascular reactivity. *Journal of the Neurological Sciences* 143:60~63, 1996

13. Czosnyka M, Richards HK, Whitehouse HE, Pickard JD, Chir M: Relationship between transcranial Doppler-determined pulsatility index and cerebrovascular resistance : an experimental study. *J Neurosurg* 84:79~84, 1996

14. Dahl A, Russell D, Hansen RN, Rowotwelt K: Effect of nitroglycerin on cerebral circulation measured by transcranial doppler and spect. *Stroke* 20:1733~1736, 1989

15. Giller CA, Bowman G, Dyer H: Cerebral arterial diameters during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy. *Neurosurgery* 32:737~742, 1993

16. Grant DA, Franzini C, Wild J, Wal-

ker AM: Cerebral Circulation in Sleep : Vasodilatory Response to Cerebral Hypotension. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 18 : 639~645, 1998

17. Huber P, Handa J: Effect of contrast material, hypercapnia, hyperventilation, hypertonic glucose and papaverine on the diameter of the cerebral arteries. Angiographic determination in man. *Invest Radiol* 2:17~32, 1967

18. Ko CN, Moon SK, Cho KH, Cho KS, Kim YS, Bae HS, Lee KS: Effects of Woohwangchungsimwon on the Isolated Rat Hearts under Langendorff Apparatus. *Journal of Oriental Medicine* 2(1):33~44, 1997

19. Kodaira K, Fufishiro K, Wada T, Maie K, Satoi T, Tsukiyama E, Fukumoto T, Uchida T, Yamazaki S, Okamura T: A study on cerebral nicotinic receptor distribution, blood flow, oxygen consumption, and other metabolic activities. A study on the effects of smoking on carotid and cerebral artery blood flow. *Yakubutsu Seishin Kodo* 13:157~165, 1993

20. Markus HS, Harrison MJG: Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke* 23:668~673, 1992

21. Markus HS, Vallance P, Brown MM: Differential effect of three cyclooxygenase inhibitors on human cerebral blood flow velocity and carbon dioxide reactivity. *Stroke* 25:1760~1764, 1994

22. Mathew RJ, Wilson WH, Humphreys DF, Lowe JV, Wieth KE: Changes in Cerebral Blood Velocity after Intravenous

Diazepam. BIOL PSYCHIATRY 31:690~697, 1992

23. Müller M, Voges M, Piepgras U, Schimrigk K: Assessment of Cerebral Vasomotor Reactivity by Transcranial Doppler Ultrasound and Breath-Holding, A Comparison With Acetazolamide as Vasodilatory Stimulus. Stroke 26:96~100, 1995

24. Poli L, Secreto P, Bo M, Zancocchi M: Cerebral vasomotor reactivity : functional tests. Clin Ter 147(12):635~644, 1996

25. SAS. Institute Inc: SAS/STAT User's Guide, Release 6.12 Edition. p 1028, Cary, N.C., SAS Institute Inc., 1988

26. Silvestrini M, Cupini LM, Troisi E, Matteis M, Bernardi G: Estimation of Cerebrovascular Reactivity in Migraine Without Aura. Stroke 26:81~83, 1995

27. Silvestrini M, Troisi E, Matteis M, Cupini LM, Bernardi G: Effect of smoking on cerebrovascular reactivity. Journal of cerebral blood flow and metabolism 16:746~749, 1996

28. So CS, Purdy RE, Giolli RA, Blanks RH: The In Vitro Characterization of the Vasodilating Action of Woo Hwang Chung Sim Won (Niu Hung Win Xing Wan). The 9th international congress of oriental medicine (The 9th ICOM). 1998

29. Zornow MH, Maze M, Dyck JB, Shafer SL: Dexmedetomidine decreases cerebral blood flow velocity in humans. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 13:350~353, 1993