

木香調氣散 추출물이 국소 뇌혈류량 및 평균혈압에 미치는 작용기전

심익현 · 정현우*

동신대학교 한의과대학 병리학교실

Mechanism of *MokhwyangJoki-san* Extract on the Regional Cerebral Blood Flow and Mean Arterial Blood Pressure in Normal Rats

Ik Hyun Shim, Hyun Woo Jeong*

Department of Pathology, College of Oriental Medicine, Dongshin University

The study was designed to investigate the effects of *MokhwyangJoki-san* Extract (MJSE) on the change of regional cerebral blood flow (rCBF) and mean arterial blood pressure (MABP) in normal rats, and further to determine the mechanism of MJSE. The results in normal rats were as follows ; MJSE significantly increased rCBF in a dose-dependent manner, and MABP did not change in a dose-dependent manner. This results were suggested that MJSE significantly increased rCBF by dilating pial arterial diameter. The MJSE-induced increase in rCBF was significantly inhibited by pretreatment with methylene blue (10 μg/kg, i.p.), an inhibitor of guanylate cyclase, and was not changed by indomethacin (1 mg/kg, i.p.), an inhibitor of cyclooxygenase. The MJSE-was not changed MABP was decreased by pretreatment with indomethacin but was not changed by methylene blue. This results were suggested that the mechanism of MJSE was mediated by guanylate cyclase.

Key words : *MokhwyangJoki-san*, regional cerebral blood flow, mean arterial blood pressure, indomethacin, methylene blue

서 론

木香調氣散은 李¹⁾의 『醫宗必讀』에 최초로 수록된 처방으로 氣滯, 胸膈虛痞, 惡心嘔逆, 宿冷腹痛을 다스리며, 白朮, 丁香, 檀香, 木香, 藿香, 炙甘草, 砂仁으로 구성되어 있다 하였으나 許²⁾는 理氣에 치중하여 烏藥, 香附子, 枳殼, 陳皮, 厚朴, 川芎, 蒼朮, 木香, 砂仁, 桂皮, 甘草, 生薑으로 구성하였다.

氣滯로 야기되는 증후들은 다양하나 그 중 丹溪³⁾는 七情의 鬱結이 火로 化하면 중풍도 발생된다고 하였고, 屈⁴⁾도 情志抑鬱이 熱로 化하게 되면 氣機가 上逆해 心神을 요란시킴으로써 중풍이 발병된다 하였다.

뇌혈류량은 평균 동맥압에 비례하고, 뇌혈관 직경에도 비례하기 때문에 정상적인 뇌혈류가 유지되기 위해서는 혈압이 하강될 경우 뇌혈관은 확장되어야 하고, 혈압이 상승하게 될 경우 반

대로 뇌혈관은 수축되어야 한다⁵⁾. 또한 정상적인 뇌혈류량은 50 ml/100 g/min만큼씩 전달되어야 하지만 10 ml/100 g/min이하로 감소하게 되면 허혈성 뇌손상이 나타나 운동마비·지각마비 등의 신경학적 증상들이 출현하게 된다^{5,9)}.

최근, 식생활의 변화와 정신적 스트레스 등으로 고혈압 등의 성인병과 노인성 질환들이 다발되고 있고, 그 중에서도 뇌혈관계 질환의 발생 빈도가 높아 사회적으로 많은 관심이 요구되고 있다¹⁰⁾.

이에 뇌혈관계에 관련된 연구 동향들을 살펴본 결과, 祛風導痰湯¹¹⁾, 六君子湯¹²⁾, 獨活¹³⁾, 川芎¹⁴⁾ 등을 이용하여 뇌혈류역학에 대한 연구가 진행되고 있었으나 木香調氣散에 대한 연구는 진통 및 항경련 효과¹⁵⁾, 肝硬變에 대한 효과¹⁶⁾, 항 스트레스에 관한 효과¹⁷⁾ 등이 실험적으로 보고되었을 뿐 본방을 이용한 腦血流 연구는 아직까지 접할 수 없었다.

이에 저자는 木香調氣散이 뇌혈류량 및 평균혈압에 미치는 효과, 그리고 그에 대한 작용기전을 알아보려 혈관 확장 억제제들을 전처치한 후 본방을 투여하여 변화되는 뇌혈류량과 평균혈압을 관찰한 결과 유의성을 얻었기에 보고하는 바이다.

* 교신저자 : 정현우 전남 나주시 대호동 252 동신대학교 한의과대학

· E-mail : hwdolsan@dn.ac.kr, · Tel : 061-330-3524

· 접수 : 2006/08/04 · 수정 : 2006/10/18 · 채택 : 2006/11/15

재료 및 방법

1. 재료

1) 동물

동물은 체중 300 g내외의 웅성 Sprague-Dawley계 흰쥐를 (주) 다불사이언스에서 구입하여 사용하였다. 동물은 항온항습 장치가 부착된 사육장에서 고품사료 (삼양주식회사, Korea)와 1차 증류수를 충분히 공급하면서 실험실 환경 (실내온도 24±2 °C, 습도 55±5%, 12 시간 dark/light)에 적응시킨 후 사용하였다.

2) 시료

실험에 사용된 약제는 동신대학교 부속 광주한방병원에서 구입한 후 사용하였고, 木香調氣散의 구성약물은 『醫宗必讀』¹⁾에 수록된 처방을 근거로 하였으며, 분량 및 생약명¹⁸⁾은 다음과 같다(Table 1).

Table 1. Prescription of MokhwyangJoki-san

Herbal Name	Quantity(g)	
백두구	<i>Amomi Rotundus Fructus</i>	4.00
정향	<i>Caryophylli Flos</i>	4.00
단향	<i>Santali Albae Lignum</i>	4.00
목향	<i>Aucklandiae Radix</i>	4.00
박향	<i>Pogostemonis Herba</i>	16.00
자감초	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	16.00
사인	<i>Amomi Fructus</i>	8.00
Totality		56.00

2. 방법

1) 검액의 조제

木香調氣散 2 첩 분량 (112.0 g)을 3,000 ml 환저 플라스크에 증류수 1,500 ml와 함께 120 분 가열하고 전탕액을 여과지로 여과하여 5,000 rpm으로 30 분 원심 분리한 다음 상층액을 취하였다. 그 후 rotary vacuum evaporator (EYELA, Japan)에 넣어 감압 농축한 다음 木香調氣散 추출물 (MokhwyangJoki-san extract, MJSE) 15.9 g을 검액으로 얻었다.

2) 정상 흰쥐의 뇌혈류역학 변화 관찰

(1) 국소 뇌혈류량 변화 측정

흰쥐를 stereotaxic frame (DKI, U.S.A.)에 고정시키고 정중선을 따라 두피를 절개하여 두정골을 노출시킨 후 bregma의 4~6 mm 측방, -2~1 mm 전방에 직경 5~6 mm의 두개창 수술을 시행하였다. 이때 두개골의 두께를 최대한 얇게 남겨 경막외 출혈을 방지하도록 하였다. Laser doppler flowmeter (Transonic Instrument, U.S.A.)용 needle probe(직경 0.8 mm)를 대뇌 (두정엽)피질 표면에 수직이 되도록 stereotaxic micromanipulator를 사용하여 뇌연막 동맥에 조심스럽게 근접시켰다. 일정시간 동안 안정시킨 후 실험 protocol에 따라 시료를 용량별 (0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.)로 투여한 다음 변화되는 국소 뇌혈류량을 각각 30 분 동안씩 측정하였다¹⁹⁾.

(2) 평균혈압 변화 측정

흰쥐를 urethane (750 mg/kg, i.p.)으로 마취시킨 후 체온이 37~38 °C로 유지될 수 있도록 heat pad 위에 복외위로 고정시켰

다. 시료 투여 용량(0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.)에 따른 평균혈압 변화는 흰쥐의 대퇴동맥에 삽입된 polyethylene tube에 연결된 pressure transducer (Grass, U.S.A.)를 통하여 MacLab과 macintosh computer로 구성된 data acquisition system으로 각각 30 분 동안씩 측정하였다¹⁹⁾.

3) 정상 흰쥐의 뇌혈류역학 변화에 미치는 기전 관찰

MJSE가 국소 뇌혈류량과 평균혈압의 변화에 미친 작용기전을 알아보기 위하여 prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase 억제제 인도메타신 (indomethacin, IDN, 1 mg/kg, i.p., Sigma I7378) 그리고 cyclic guanosine monophosphate의 생성효소인 guanylate cyclase 억제제 메틸렌블루 (methylene blue, MTB, 10 µg/kg, i.p., Sigma M9140)를 전처치한 후 시료를 용량별 (0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.)로 투여한 다음 변화되는 국소 뇌혈류량과 평균혈압을 각각 30 분 동안씩 측정하였다²⁰⁾.

3. 통계처리

MJSE의 효과에 대한 통계처리는 student's t-test에 의하였고, p-value는 0.05 미만인 경우에만 유의성을 인정하였다²¹⁾.

실험성적

1. 국소 뇌혈류량 및 평균혈압 변화에 미치는 효과

木香調氣散 추출물 (MJSE)가 국소 뇌혈류량 및 평균혈압에 미치는 효과를 알아보기 위하여 MJSE를 용량별 (0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.)로 투여한 다음 변화되는 국소 뇌혈류량 및 평균혈압을 관찰하였다(Fig. 1).

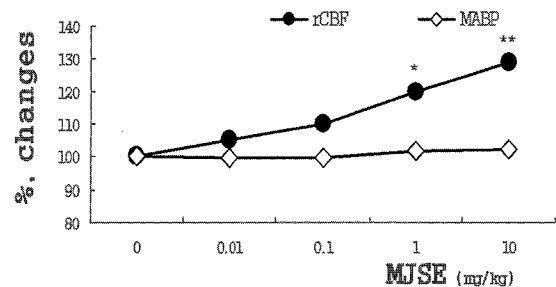


Fig. 1. Effects of MJSE on the rCBF and MABP by injected dosage in normal rats. MJSE : MokhwyangJoki-san extract, 0 : After MJSE non-injected, group-measured for 30 min, 0.01, 0.1, 1, 10 : After MJSE (0.01, 0.1, 1.0, 10.0 mg/kg, i.p.) injected, group-measured for 30 min rCBF ; regional cerebral blood flow, MABP ; mean arterial blood pressure. The present data were expressed as mean±SE of 6 experiments. * : Statistically significance compared with 0 group (* : P<0.05, ** : P<0.01).

MJSE를 투여하지 않은 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 기저치를 100.00±0.04%로 환산하였을 때, MJSE 0.01 mg/kg과 0.1 mg/kg을 투여하였을 때의 국소 뇌혈류량은 105.18±0.04%와 108.98±0.04%로 기저치보다 증가되었고, 1.0 mg/kg을 투여하였을 때의 국소 뇌혈류량은 119.69±0.06%로 기저치보다 유의성 (P<0.05)있게 증가되었으며, 10.0 mg/kg을 투여하였을 때의 국소

뇌혈류량은 $128.70 \pm 0.06\%$ 로 기저치보다 유의성 ($P < 0.01$)있게 증가되어 MJSE는 투여 용량에 비례하여 기저치보다 증가되었다.

MJSE를 투여하지 않은 정상 흰쥐의 평균혈압 기저치를 $100.00 \pm 0.06\%$ 로 환산하였을 때, MJSE를 용량별로 투여하였을 때의 평균혈압은 각각 $99.82 \pm 0.06\%$, $99.67 \pm 0.07\%$, $101.59 \pm 0.07\%$, $102.23 \pm 0.07\%$ 로 기저치와 비교하였을 때 변화되지 않았다.

2. 木香調氣散 추출물 투여로 변화된 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 기전 관찰

木香調氣散 추출물 (MJSE) 투여로 변화된 국소 뇌혈류량의 작용 기전을 알아보기 위하여 MJSE 투여로 유의성 있게 증가된 국소 뇌혈류량을 대조군으로, cyclooxygenase의 억제제인 인도메타신을 전처치한 다음 MJSE 투여로 변화된 국소 뇌혈류량을 인도메타신 처리군 (IDN군)으로, guanylate cyclase의 억제제인 메틸렌블루를 전처치한 다음 MJSE 투여로 변화된 국소 뇌혈류량을 메틸렌블루 처리군 (MTB군)으로 하였다(Fig. 2).

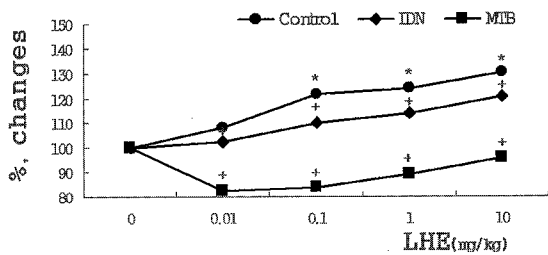


Fig. 2. Effects of pretreatment with indomethacin and methylene blue on the MJSE-induced changed rCBF in normal rats. IDN : indomethacin (1 mg/kg, i.p.) treated group, MTB : methylene blue (10 μ g/kg, i.p.) treated group, Control : MJSE treated group 0 : After indomethacin or methylene blue treated but MJSE non-treated, group-measured for 0 min, 0.01, 0.1, 1, 10 : After indomethacin or methylene blue treated and MJSE (0.01, 0.1, 1.0, 10.0 mg/kg, i.p.) treated, group-measured for 30 min. Other legends are the same as Fig. 1. The present data were expressed as mean \pm SE of 6 experiments. + : Statistically significance compared with Control group (+ : $P < 0.05$).

인도메타신을 처치하였지만 MJSE를 투여하지 않았을 때의 국소 뇌혈류량의 기저치를 $100.00 \pm 0.09\%$ 라 하였을 때, 인도메타신 전처치한 후 MJSE를 용량별 (0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.)로 투여하였을 때의 국소 뇌혈류량은 각각 $102.76 \pm 0.06\%$, $109.85 \pm 0.06\%$, $116.42 \pm 0.08\%$, $129.37 \pm 0.06\%$ 로 투여 용량에 비례하여 증가되었으나 IDN군의 국소 뇌혈류량은 대조군의 국소 뇌혈류량과 유사한 변화를 나타내었다.

메틸렌블루를 처치하였지만 MJSE를 투여하지 않았을 때의 국소 뇌혈류량의 기저치를 $100.00 \pm 0.07\%$ 라 하였을 때, 메틸렌블루를 전처치한 후 MJSE를 용량별로 투여하였을 때의 국소 뇌혈류량은 각각 $102.89 \pm 0.06\%$, $104.77 \pm 0.04\%$, $114.83 \pm 0.03\%$, $119.51 \pm 0.07\%$ 로 투여 용량에 비례하여 증가되었으나 대조군의 국소 뇌혈류량 변화보다는 유의성 ($P < 0.05$)있게 감소되었다.

3. 木香調氣散 추출물 투여로 나타난 정상 흰쥐의 평균혈압 기

전 관찰

木香調氣散 추출물 (MJSE) 투여시 변화되지 않은 평균혈압과 혈관 확장 인자와의 관계를 알아보기 위하여 MJSE 투여시의 평균혈압을 대조군으로, 인도메타신을 전처치한 다음 MJSE 투여시 변화된 평균혈압을 인도메타신 처리군 (IDN군)으로, 메틸렌블루를 전처치한 다음 MJSE 투여시 변화된 평균혈압을 메틸렌블루 처리군 (MTB군)으로 하였다(Fig. 3).

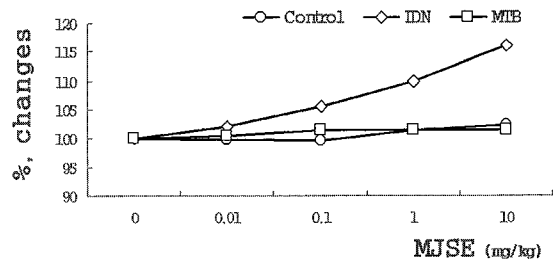


Fig. 3. Effects of pretreatment with indomethacin and methylene blue on the MJSE-induced changed MABP in normal rats. Other legends are the same as Fig. 2. The present data were expressed as mean \pm SE of 6 experiments.

인도메타신을 전처치하였지만 MJSE를 투여하지 않았을 때의 평균혈압 기저치를 $100.00 \pm 0.06\%$ 라 하였을 때, 인도메타신을 전처치한 후 MJSE를 용량별로 투여하였을 때의 평균혈압은 각각 $102.21 \pm 0.07\%$, $105.65 \pm 0.06\%$, $109.89 \pm 0.06\%$, $116.01 \pm 0.06\%$ 로 투여 용량에 비례하여 증가되었고, 대조군의 평균혈압 변화보다도 증가되었다.

메틸렌블루를 전처치하였지만 MJSE를 투여하지 않았을 때의 평균혈압 기저치를 $100.00 \pm 0.03\%$ 라 하였을 때, 메틸렌블루를 전처치한 후 MJSE를 용량별로 투여하였을 때의 평균혈압은 각각 $100.56 \pm 0.03\%$, $101.47 \pm 0.02\%$, $101.47 \pm 0.02\%$, $101.53 \pm 0.02\%$ 로 투여 용량에 무관하게 변화되지 않았고, 대조군의 평균혈압의 변화와도 유사하게 나타났다.

고찰

뇌혈류량은 뇌관류압에 비례하고 뇌혈관 저항에 반비례하는데, 뇌관류압은 생리적 상태에서 뇌정맥압이 매우 낮아 평균 동맥압에 비례하며, 뇌혈관저항은 뇌혈관직경의 4 승에 반비례하기 때문에 정상적인 뇌혈류 유지를 위해 혈압이 하강될 경우 뇌혈관은 확장되어야 하고, 혈압이 상승하게 될 경우 반대로 뇌혈관은 수축되어야 한다⁹.

정상적인 뇌조직의 기능이 수행되기 위해서는 50 ml/100 g/min만큼씩의 뇌혈류가 전달되어야 하지만 10 ml/100 g/min 이하로 감소하게 되면 뇌조직으로 전달되는 산소와 포도당의 부족으로 허혈성 뇌손상이 나타나게 되어 ATP 감소, 유리지방산의 증가 등으로 뇌신경 세포가 손상됨으로써 운동마비·지각마비 등의 신경학적 증상들이 출현하게 된다⁵⁻⁹.

木香調氣散은 李¹⁾의 『醫宗必讀』에 최초로 수록된 처방으로 氣滯, 胸膈虛痞, 惡心嘔逆, 宿冷腹痛을 다스리며, 白豆蔻, 丁香, 檀香, 木香, 藿香, 炙甘草, 砂仁으로 구성되어 있다. 그러나 許²⁾는 木香調氣散이 氣鬱에 사용된다 하면서 구성 약물에 있어서는 李¹⁾와는 달리 烏藥, 香附子, 枳殼, 陳皮, 厚朴, 川芎, 蒼朮, 木香, 砂仁, 桂皮, 甘草, 生薑으로 되어 있어 『醫宗必讀』의 구성보다 理氣시키는 데에 더욱 중점을 둔 구성이라 생각된다.

氣滯는 氣機의 흐름이 阻滯된 것으로 氣滯로 야기되는 임상 증후는 다양하다. 그 중 중풍의 원인을 살펴보면 丹溪³⁾는 『素問玄機原病式·火類』에서 “七情의 변화로 氣機가鬱結된 것이 火로 化하게 되면 중풍이 발생된다” 하여 主火說을 주장하였고, 屈⁴⁾도 情志抑鬱이 熱로 化하게 되면 氣機가 上逆해 心神을 요란 시킴으로써 중풍이 발생된다고 하였다. 여기에서의 氣機鬱結은 氣滯의 범주에 해당되기 때문에 木香調氣散이 다방면으로 활용될 수 있을 것으로 생각되나 지금까지의 연구들을 살펴보면, 문¹⁵⁾은 진통, 항경련 및 위장관의 평활근에, 박¹⁶⁾은 간경변에, 엄¹⁷⁾은 항스트레스에 실험적으로 효과가 있다고 발표하였다.

뇌혈류 및 뇌질환에 대한 연구 동향을 살펴보면, 祛風導痰湯¹¹⁾과 六君子湯¹²⁾ 등의 복합방이 뇌혈관을 확장시킴으로써 뇌혈류를 증가시킨다고, 獨活¹³⁾ 및 川芎¹⁴⁾ 등의 단일 약물도 뇌혈류를 증가시킨다 하여 활발히 진행되고 있으나 氣滯에 다스리는 본방을 이용한 腦血流 연구는 아직까지 접하지 못하였다.

木香調氣散 (MJSE)이 정상 흰쥐의 국소뇌혈류량 및 평균혈압 변화에 미치는 효과를 알아보기 위하여 MJSE를 용량별 (0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.)로 투여한 결과 국소 뇌혈류량은 투여 용량에 비례하여 증가하였는데, 그 중 고용량에서 MJSE를 투여하지 않은 상태보다 유의성 있게 증가되었다. 그러나 평균혈압은 투여 용량에 관계없이 변화되지 않는 것으로 나타나 MJSE 투여로 증가된 국소 뇌혈류량은 평균혈압과 뇌혈관의 직경에 비례한다는 측면에서 고찰해 볼 때, 혈관 직경이 확장됨으로써 국소 뇌혈류량을 증가시킨 것으로 생각된다.

혈관확장에 관여하는 인자로는 다양하나 그 중에서도 혈류 변화와 혈관내피세포에서 유리되는 prostaglandin 및 nitric oxide (NO) 등이 중요하게 작용하고 있다^{20,22)}. Prostaglandin²⁰⁾은 renin-angiotensin계에 작용하는 약물로 혈관을 이완시켜 주고, NO 중 constitutive NO²³⁻²⁵⁾는 주위의 혈소관에 작용하여 혈소관 내 세포전령 분자물질인 cyclic guanosine monophosphate 양을 증가시키는 동시에 그의 생성효소로써 혈관을 이완시키는 guanylate cyclase도 활성화시킨다. 그 중 prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase를 억제하는 약물로는 인도메타신²⁶⁾이 있고, cyclic guanosine monophosphate의 생성효소인 guanylate cyclase를 억제하는 약물로는 메틸렌블루²⁷⁾가 있다.

MJSE 투여로 변화된 국소 뇌혈류량의 작용기전을 밝히고자 cyclooxygenase의 억제제인 인도메타신을 전처치한 후 MJSE를 투여한 결과, IDN군의 국소 뇌혈류량은 대조군의 국소 뇌혈류량과 유사한 변화를 나타내었고, 평균혈압은 대조군의 평균혈압보다 증가되는 결과를 나타내었다. 그러나 메틸렌블루를 전처치한 후 MJSE를 투여한 결과, MTB군의 국소 뇌혈류량은 대조군의 국

소 뇌혈류량보다 유의성 있게 감소되었고, 평균혈압도 대조군의 평균혈압과 유사하게 나타났다.

MJSE 투여로 나타난 국소 뇌혈류량과 평균혈압의 변화, 혈관확장 인자 억제제 전처치후 나타난 결과 등을 종합적으로 고찰하여 보면, Shin 등²⁸⁻³⁰⁾이 메틸렌블루 전처치로 국소 뇌혈류량이 감소되는 것은 cyclic guanosine monophosphate의 생성효소인 guanylate cyclase와 관련이 있다고 보고한 것에 미루어서 볼 때, 木香調氣散의 작용기전은 guanylate cyclase와 관련이 있다는 것을 알 수 있었다.

이상의 결과, MJSE는 혈관 확장 인자중 guanylate cyclase를 활성화시켜 뇌혈관을 확장시킴으로써 국소 뇌혈류량을 증가시킨 것으로 생각되어 향후, 뇌허혈 동물을 유발시켜 뇌허혈에도 효과가 있는지에 대하여 究明하고자 한다.

결론

정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 및 평균혈압에 미치는 木香調氣散의 효과를 실험적으로 살펴보고, 작용 기전을 구명하고자 木香調氣散 추출물을 투여한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

木香調氣散 추출물은 투여 용량에 비례하여 국소 뇌혈류량을 유의성 있게 증가시켰지만 평균혈압은 변화되지 않았다. 메틸렌블루 처리군의 국소 뇌혈류량은 대조군의 국소 뇌혈류량보다 유의성 있게 억제되었지만 평균혈압의 변화는 없었다. 인도메타신 처리군의 국소 뇌혈류량은 대조군의 국소 뇌혈류량과 유사하게 변화되었고, 평균혈압은 대조군의 평균혈압보다 증가되었다.

이상의 실험 결과, 木香調氣散 추출물은 guanylate cyclase에 관련되어 뇌혈관을 확장시킴으로써 국소 뇌혈류량을 유의성 있게 증가시킨 것으로 생각된다.

참고문헌

1. 李仲梓, 醫宗必讀, 綜合出版社, 台南, p 223, 1984.
2. 許浚, 東醫寶鑑, 南山堂, 서울, p 487 1983.
3. 劉完素, 素問玄機原病式, 浙江科學技術出版社, 浙江, pp 170-172, 1984.
4. 屈松柏, 李家庚, 實用中醫心血管病學, 科學技術文獻出版社, 北京, pp 254-266, 2000.
5. 대한신경외과학회, 신경외과학, 중앙문화사, 서울, pp 150-156, 275-279, 284-285, 299, 1997.
6. Kety, S.S., Schmidt, C.F. The nitrous oxide method for the man ; theory, procedure and normal values, J. Clin Invest 27:476-483, 1948.
7. Harris, R.J., Symon, L., Branston, N.M., Bayhan, M. Changes in extracellular calcium activity in cerebral ischemia, J. Cereb Blood Flow Metab. 1:203-209, 1981.
8. Wieloch, T., Siesjo, B.K. Ischemic brain injury ; the importance of calcium, lipolytic activities and free fatty acids, Pathol Biol(Paris). 30:269-277, 1982.

9. 의학교육연구원, 물리요법, 서울대학교 출판부, 서울, pp 399-403, 1996.
10. 나영설, 윤상협, 민병일, 최근 뇌졸중에 대한 역학적 고찰, 경희의학, 7:280-286, 1991.
11. 宋政錫, 鄭鉉雨 : 祛風導痰湯이 白鼠의 腦血流變化에 미치는 機轉研究, 東醫生理病理學會誌 16(1):99-103, 2002.
12. 鄭鉉雨, 金義成, 四君子湯, 二陳湯, 六君子湯이 腦血流力學 變動에 미치는 實驗的 研究, 東醫生理病理學會誌 18(1):75-83, 2004.
13. 백은정, 獨活이 腦血流力學 變化에 미치는 實驗的 研究. 圓光大學校 大學院. 2005.
14. 최병화, 腦血流에 미치는 川芎의 效能에 관한 研究. 圓光大學校 大學院 2005.
15. 문한주, 木香調氣散의 實驗的 研究, 方劑學會誌 4(1):99-112, 1996.
16. 박용권, 木香調氣散과 解鬱調胃湯의 實驗적 肝硬變에 대한 효과, 圓光大學校 大學院, 1997.
17. 엄현섭, 木香調氣散과 當歸活血湯의 항 Stress효과에 관한 실험적 연구, 東國大學校 大學院, 1994.
18. 全國韓醫科大學 本草學教授 共編, 本草學, 永林社, 서울, pp 292-97, 342-343, 353-354, 540-541, 1999.
19. Chen, S.T., Hsu, C.Y., Hogan, E.L., Maricque, H., Balentine, J.D. A model of focal ischemic stroke in the rat ; reproducible extension cortical infarction, Stroke 1:738-743, 1986.
20. 김경환, 이우주의 약리학 강의(제4판), 의학문화사, 서울, pp 82, 120-124, 146, 355, 397, 404, 432-442, 1998.
21. Snedecor, G.H. and Cochran, W.G. Statistical Methods, 6th ed. Amos, Iowastate Univ., 1967.
22. 성호경, 생리학(제6판), 의학문화사, 서울, p 110, 1996.
23. Garthwaite, J., Charles, S.L. and Chess-Williams, R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the Brain, Nature 336:385-388, 1988.
24. Palmer, P.M.J., Ferrige, A.G. and Moncada, S. Nitric oxiderelease accounts for the biology activity of endothelium derived relaxing factor, Nature 327:524-526, 1990.
25. Shibuki, K. and Okada, D. Endogenous nitric oxide release required for long term synaptic depression in the cerebellum, Nature 349:326-328, 1991.
26. Wang, Q., Pelligrino, D.A., Paulson, O.B. and Lassen, N.A. Comparison of the effects of NG-nitro-L-arginine and indomethacin on the hypercapnic cerebral blood flow increase in rats, Brain Res. 641(2):257-264, 1994.
27. Iwamoto, J., Yoshinaga, M., Yang, S.P., Krasney, E. and Krasney, J. Methylene blue inhibits hypoxic cerebral vasodilation in awake sheep, J. Appl Physiol. 73(6):2226-2232, 1992.
28. Shin, H.K., Shin, Y.W., Hong, K.W. Role of adenosine A(2B) receptors in vasodilation of rat pial artery and cerebral blood flow autoregulation, Am J. Physiol Heart Circ Physiol. 278(2):339-344, 2000.
29. Yamamoto, S., Nishizawa, S., Yokoyama, T., Ryu, H., Uemura, K. Subarachnoid hemorrhage impairs cerebral blood flow response to nitric oxide but not to cyclic GMP in large cerebral arteries, Brain Res. 757(1):1-9, 1997.
30. Iadecola, C., Zhang, F., Xu, X. SIN-1 reverses attenuation of hypercapnic cerebrovasodilation by nitric oxide synthase inhibitors, Am J. Physiol. 267(1Pt 2):228-235, 1994.