

원저

## 大敦·少衝·少府 刺鍼이 腦血流力學에 미치는 영향

박은주·조명래

동신대학교 한의과대학 침구학교실

### Abstract

#### Experimental Study of *Dadun*(LR1) · *Shaochung*(HT9) · *Shaofu*(HT8) Reinforcement in Acupuncture on the Improvement of Cerebral Hemodynamics

Park Eun-ju and Cho Myung-rae

Department of Acupuncture & Moxibustion, College of Oriental Medicine, Dong-Shin University

*Objection* : The aim of this study was to investigate anti-ischemic effect of LR1 · HT8 · HT9 Reinforcement in Acupuncture.

*Methods* : I designed to investigate whether LR1 · HT8 · HT9 Reinforcement in Acupuncture affects cerebral hemodynamics [regional cerebral blood flow(rCBF), pial arterial diameter(PAD), mean arterial blood pressure(MABP)] in normal and cerebral ischemia rats by MCA occlusion method, and to make manifest whether LR1 · HT8 · HT9 Reinforcement in Acupuncture is mediated by cyclooxygenase or guanylate cyclase.

The changes of rCBF and MABP were determined by laser-doppler flowmetry(LDF), and the change of PAD was determined by video microscope and width analyzer.

*Results* : The results were as follows ;

1. LR1 · HT8 · HT9 Reinforcement in Acupuncture was significantly increased rCBF, PAD, but decreased MABP after withdrawing of the needle. This results suggest that LR1 · HT8 · HT9 Reinforcement in Acupuncture increased significantly rCBF by dilating PAD.

2. Pretreatment with indomethacin(1mg/kg, i.v.) was significantly inhibited LR1 · HT8 · HT9 Reinforcement in Acupuncture induced increase of rCBF and PAD, but increased LR1 · HT8 · HT9 Reinforcement in Acupuncture induced decrease of MABP after withdrawing of the needle.

3. Pretreatment with methylene blue(10µg/kg, i.v.) was decreased LR1·HT8·HT9 Reinforcement in Acupuncture induced increase of rCBF and MABP, but accelerated LR1·HT8·HT9 Reinforcement in Acupuncture induced decrease of PAD.

This results suggest that the mechanism of LR1·HT8·HT9 Reinforcement in Acupuncture is mediated by cyclooxygenase or guanylate cyclase.

*Conclusion* : I suggest that LR1·HT8·HT9 Reinforcement in Acupuncture has an anti-ischemic effect through the improvement of cerebral hemodynamics, and the mechanism is mediated by cyclooxygenase.

*Key words* : LR1·HT8·HT9 Reinforcement in Acupuncture, cerebral hemodynamics, cyclooxygenase

## I. 緒 論

지견을 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

뇌는 인체 산소 소비량의 20%를 소모하는 생명의 중추로서 자체적으로는 산소와 포도당의 비축능력이 없어 심장에서부터 지속적인 혈액을 공급받아 인체의 활동을 원활하게 유지한다<sup>1)</sup>.

뇌혈류는 혈압, 심장의 박동과 수축력, 말초혈관 평활근의 긴장도, 체액의 양과 조성 등에 의해 조절되는데<sup>2-3)</sup>, 정상 뇌혈류량이 유지되지 못하고 10ml/100g/min 이하로 감소하게 되면 뇌조직에 허혈증이나 경색 등의 이상병변이 초래되어<sup>4)</sup> 뇌세포의 변성, 괴사가 일어남으로 의식장애, 운동장애, 언어장애 등의 다양한 증상이 나타난다<sup>5-6)</sup>.

뇌혈류역학 및 작용기전에 대한 한의학적 연구로 조 등<sup>7-9)</sup>은 足三里 등의 經穴을 이용한 연구를, 정 등<sup>10-12)</sup>은 약물이 정상 백서의 뇌혈류역학에 미치는 작용기전을, 이 등<sup>13-15)</sup>은 약물의 뇌허혈 병태모델을 통한 항허혈 효과를, 신<sup>16)</sup>은 大敦, 少府 瀉法 刺鍼이 뇌혈류역학 변동 개선에 미치는 영향에 대한 연구를 보고하였다.

그러나 五行 속성을 응용한 鍼刺 治療가 뇌혈류 변동 및 개선을 통한 항허혈 효과에 미치는 실험적 연구에 대한 보고는 아직 접하지 못한 실정이다.

이에 저자는 인체내에서 風木과 火의 작용을 대표하는 足厥陰肝經·手少陰心經의 木性穴과 火性穴인 大敦(LR1)과 少衝(HT9), 少府(HT8)<sup>17)</sup> 刺鍼이 陰血不足에 의한 心血虛가 원인이 되어 발생하는 허혈성 뇌손상<sup>18-19)</sup>에 미치는 효능을 알아보기 위하여 정상 백서의 뇌혈류역학적 변화를 관찰하고, 혈관확장인자 억제제를 통해 그 작용기전을 연구하여 약간의

## II. 材料 및 方法

### 1. 재료

#### 1) 동물

동물은 체중 300±10g 내외의 雄性 Sprague-Dawley계 백서를 항온항습 장치가 부착된 사육장에서 고행사료(삼양주식회사, Korea)와 물을 충분히 공급하면서 실험실 환경(실내온도 24±2℃, 습도 55±5%, 12시간 drak/light)에 적응시킨 후 사용하였다.

#### 2) 재료

실험에 사용된 鍼은 杏林書院(No 3-0.5) 제품을 이용하였다.

### 2. 방법

정상 백서에서 大敦, 少衝, 少府를 30분 동안 刺鍼한 다음 拔針 후 120분동안 변화되는 국소뇌혈류량(regional cerebral blood flow, rCBF), 평균혈압(mean arterial blood pressure, MABP) 및 뇌연막동맥 직경(pial arterial diameter, PAD)을 측정하였다(Fig. 1). 뇌혈류역학 변화 기전을 확인하기 위하여 indomethacin (IDN)과 methylene blue (MTB)를 전 처치한 다음 大敦, 少衝, 少府를 30분 동안 刺鍼한

후 변화되는 rCBF, MABP 및 PAD를 측정하였다 (Fig. 2).

(1) 取穴 및 刺鍼方法

인체의 大敦(LR1)에 상응하는 low limb의 1st distal phalanx의 nail의 lateral side를, 少衝(HT9)에 상응하는 upper limb의 5th distal phalanx의 nail의 intremal side, 少府(HT8)에 상응하는 upper limb의 4, 5metacarpal bone 사이 岐骨間을 각각 취하였다<sup>17)</sup>.

정상 백서의 뇌혈류역학(국소뇌혈류량, 뇌연막동맥의 직경, 평균혈압) 변화를 측정하기 위하여 일정 시간 안정시킨 후 大敦, 少衝, 少府를 經絡流注 방향으로 30분간 刺鍼하였다.

(2) 국소뇌혈류량 변화 측정

백서를 stereotaxic frame(DKI, U.S.A.)에 고정시키고 정중선을 따라 두피를 절개하여 두정골을 노출시킨 후 bregma의 4~6mm 측방, -2~1mm 전방에 직경 5~6mm의 두개창 수술을 시행하였다. 이때 두개골의 두께를 최대한 얇게 남겨 경막외 출혈을 방지토록 하였다. Laser doppler flowmeter(Transonic Instrument, U.S.A.)용 needle probe(직경 0.8mm)를 대뇌 (두정엽)피질 표면에 수직이 되도록 stereotaxic

micromanipulator를 사용하여 뇌연막 동맥에 조심스럽게 근접시켰다. 일정시간 동안 안정시킨 후 실험 절차에 따라 2-(1)과 같이 자침한 다음 변화되는 rCBF를 측정하였다<sup>20)</sup>.

(3) 평균혈압 변화 측정

백서를 urethane(750mg/kg, i.p.)으로 마취시킨 후 체온이 37~38℃로 유지될 수 있도록 heat pad 위에 복와위로 고정시켰다. 평균혈압(mean arterial blood pressure, MABP)은 백서의 대퇴동맥에 삽입된 polyethylene tube에 연결된 pressure transducer (Grass, U.S.A.)를 통하여 MacLab과 macintosh computer로 구성된 data acquisition system으로 실험 절차에 따라 2-(1)과 같이 자침한 다음 변화되는 MABP를 刺鍼하였을 때와 拔鍼 후 120분 동안 측정하였다<sup>20)</sup>.

(4) 폐쇄두개창 설치

백서의 체위를 복와위로 변경시키고 두부를 stereotaxic frame에 고정시킨 다음 정중선을 따라 두피를 절개한 후 두개골의 관상 봉합 미측 두정골에 saline-cooled drill(Dremel, USA)을 사용하여 craniotomy(5×5mm)를 시행하였다. 뇌경막과 지주막

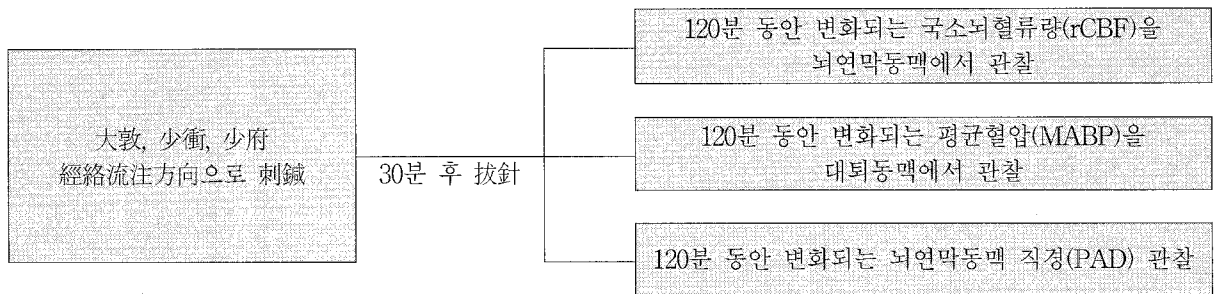


Fig. 1. 정상 백서의 뇌혈류역학 변화 효과 관찰

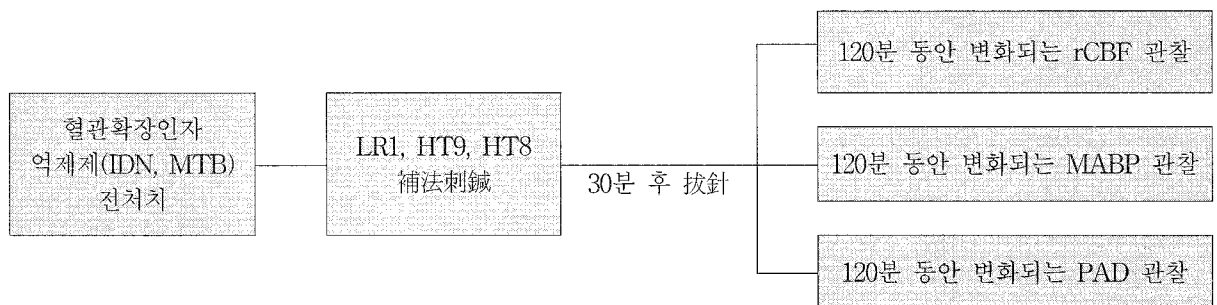


Fig. 2. 정상 백서의 뇌혈류역학 변화 작용기전 관찰

을 절개하여 제거함으로써 뇌연막 표면을 노출시키고, craniotomy 주위를 dental acrylic으로 둘러싼 후 dental acrylic mount 속에 세 개의 polyethylene tube(두 개는 관류용, 나머지 한 개는 두개내압 측정용)를 심어 놓았다. 그 후 dental acrylic 위에 직경 12mm의 cover glass를 놓고 cyanoacrylate를 사용하여 즉시 밀봉시킨 후 95% O<sub>2</sub>와 5% CO<sub>2</sub>로 포화시킨 인공 뇌척수액을 관류시켰다. 이때 두개창의 용적은 약 0.8ml, 그리고 두개내압은 5~8mmHg로 유지토록 하였다<sup>21)</sup>.

인공 뇌척수액의 조성은 다음과 같다 : Na<sup>+</sup> 156.5 mEq/l, K<sup>+</sup> 2.95mEq/l, Ca<sup>2+</sup> 2.5mEq/l, Mg<sup>2+</sup> 1.33mEq/l, Cl<sup>-</sup> 138.7mEq/l, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 24.6mEq/l, dextrose 66.5mg/dl 및 urea 40.2mg/dl (pH 7.35~7.40).

(5) 뇌연막동맥 직경 변화 측정

백서의 두정골에 2-(4)와 같이 폐쇄두개창을 설치하고 실험 절차에 따라 2-(1)과 같이 자침후 30분 동안과 발침 후 120분 동안까지 변화되는 PAD(안정시의 평균직경 18.95±0.61μm)를 관찰하였다. 실험기간 동안 변화되는 PAD는 폐쇄두개창을 통한 video-microscopy 방법과 width analyzer(Model C3161, Hamamatsu Photonics, Japan)를 사용하여 TV 모니터에 나타나는 혈관 영상을 video cassette recorder(S-VHS, Mitsubishi)에 녹화 보존해 두었다가 필요시마다 재생 확인하였다<sup>22)</sup>.

(6) 뇌혈류역학 변화에 미친 기전 확인

剌鍼으로 변화된 rCBF, MABP 및 PAD에 미친 작용기전을 알아보기 위하여 prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase 억제제 IDN(1 mg/kg, i.p.,

Sigma I7378)과 cyclic guanosine monophosphate (cGMP)의 생성효소인 guanylate cyclase 억제제 MTB(10μg/kg, i.p., Sigma M9140)를 전치치한 후 2-(1)과 같이 剌鍼하였을 때와 拔鍼 후 120분 동안 변화되는 rCBF, MABP 및 PAD를 측정하였다<sup>23)</sup>.

3. 통계처리

정상 백서의 뇌혈류역학 변화에 미친 실험적 통계는 Student's paired and/or unpaired t-test에 의하였고, 정상 백서의 뇌혈류역학 작용기전 및 뇌허혈 백서에 미친 변동 개선과 작용기전에 대한 실험적 통계는 paired t-test에 의하였다. P-value는 0.05 미만인 경우에만 유의성을 인정하였다.

III. 成績

1. 뇌혈류역학에 미치는 효과

1) 국소뇌혈류량에 미치는 효과

大敦, 少衝, 少府를 剌鍼하지 않은 정상 백서의 rCBF를 100.00±0.09%로 환산하였을 때, 大敦, 少衝, 少府를 補法으로 30분 동안 剌鍼하여 변화된 rCBF는 106.84±0.09%로 정상시보다 증가되었다. 拔針 후 30분, 60분 동안 변화된 rCBF도 각 123.81±0.05, 125.61±0.11%로 정상시보다 증가되었고, 拔針 후 90분과 120분 동안 변화된 rCBF는 각각 138.18±0.09와 141.86±0.06%로 유의성 (P<0.05) 있게 증가되었다 (Table 1, Fig. 3).

Table 1. Effects of LR1+HT8+HT9 on the rCBF in normal rats

Acupuncture point(%)	Time(min)					
	Normal	0	30	60	90	120
LR1+HT8+HT9	100.00±0.09	106.84±0.09	123.81±0.05	125.61±0.11	138.18±0.09*	141.86±0.06*

Normal : non-acupuncture group for 30 min, 0 : acupuncture group for 30 min, 30, 60, 90, 120 : after withdrawing of the needle, group measuring rCBF for 30, 60, 90, 120 min. rCBF ; regional cerebral blood flow.

The present data were expressed as mean±SE of 6 experiments.

\* : Statistically significance compared with Normal group(\* ; P<0.05).

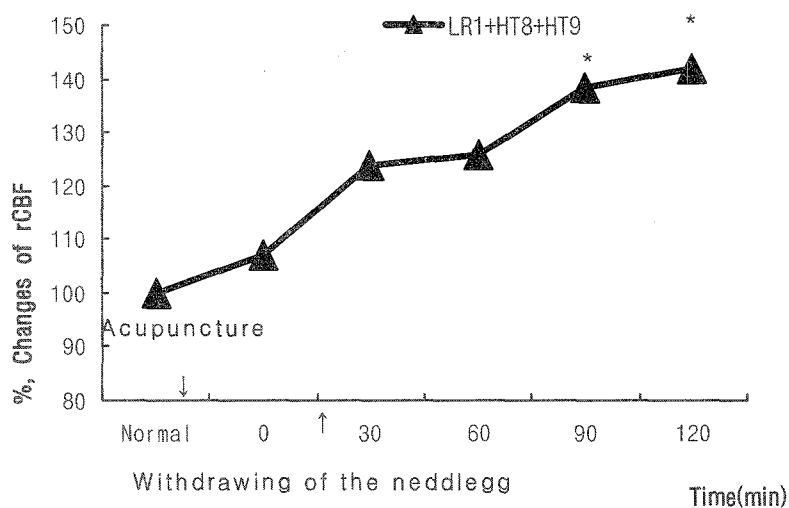


Fig. 3. Effects of LR1+HT8+HT9 on the rCBF in normal rats

This figure is effects of reinforcement in acupuncture by puncturing along and against the direction of channels respectively.

\* : Statistically significance compared with Normal group(\* ; P<0.05).

Table 2. Effects of LR1+HT8+HT9 on the MABP in normal rats

Acupuncture point(%)	Time(min)	Normal	0	30	60	90	120
LR1+HT8+HT9		100.00±0.03	100.53±0.04	100.75±0.04	100.60±0.02	104.38±0.02	104.35±0.01

Other legends are the same as Table 1.

MABP ; mean arterial blood pressure.

The present data were expressed as mean±SE of 6 experiments.

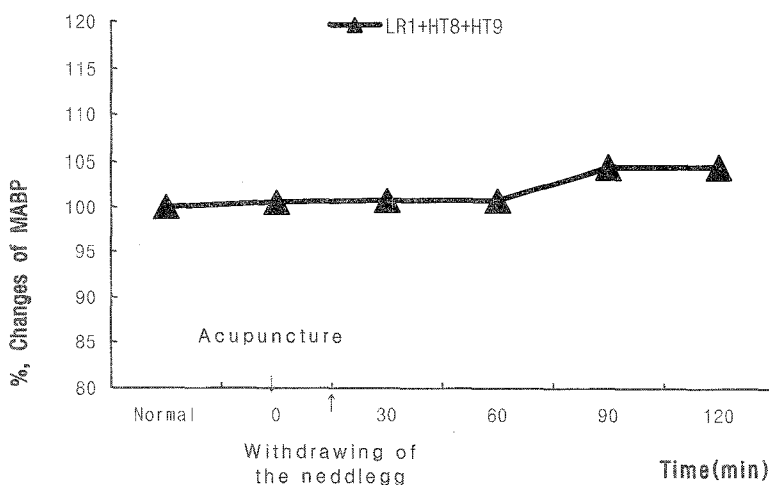


Fig. 4. Effects of LR1+HT8+HT9 on the MABP in normal rats

This figure is effects of reduction in acupuncture by puncturing along and against the direction of channels respectively.

### 2) 평균혈압에 미치는 효과

大敦, 少衝, 少府를 刺鍼하지 않은 정상 백서의 MABP를  $100.00 \pm 0.03\%$ 로 환산하였을 때, 大敦, 少衝, 少府를 補法으로 30분 동안 刺鍼하여 변화된 MABP는  $100.53 \pm 0.04\%$ 로 정상시에 비해 증가하였다. 拔針 후 30분, 60분, 90분, 그리고 120분 동안 변화된 MABP는 각각  $100.75 \pm 0.04$ ,  $100.60 \pm 0.02$ ,  $104.38 \pm 0.02$ ,  $104.35 \pm 0.01\%$ 로 나타나 유의성이 인정되지 않았다(Table 2, Fig. 4).

### 3) 뇌연막동맥 직경에 미치는 효과

大敦, 少衝, 少府를 刺鍼하지 않은 정상 백서의 PAD를  $100.00 \pm 0.03\%$ 로 환산하였을 때, 大敦, 少衝, 少府를 補法으로 30분 동안 刺鍼하여 변화된 PAD는  $104.88 \pm 0.03\%$ 로 정상시보다 확장되었다. 拔針 후 30분 동안 변화된 PAD도  $107.09 \pm 0.03\%$ 로 확장되

었고, 60분, 90분 그리고 120분 동안 변화된 PAD는 각각  $110.75 \pm 0.03$ ,  $115.55 \pm 0.03$ ,  $121.07 \pm 0.02\%$ 로 정상시보다 유의성 ( $P < 0.05$ ) 있게 확장되었다(Table 3, Fig. 5).

## 2. Indomethacin 전처치 후 정상 백서의 뇌혈류역학 변화에 미치는 효과

### 1) 국소뇌혈류량 변화에 미치는 효과

IDN 군에서 大敦, 少衝, 少府를 刺鍼하지 않았을 때의 rCBF를  $100.00 \pm 0.08\%$ 라 하였을 때, 大敦, 少衝, 少府를 補法 刺鍼한 30분 동안 변화된 rCBF는  $100.27 \pm 0.07\%$ 로 증가하였고, 拔針 후 시간대별로 변화된 rCBF도 각각  $103.60 \pm 0.07$ ,  $106.36 \pm 0.09$ ,  $107.70 \pm 0.10$ ,  $113.78 \pm 0.10\%$ 로 증가하였으나, 대조군보다 유의성( $P < 0.05$ )있게 감소되었다(Table 4, Fig. 6).

Table 3. Effects of LR1+HT8+HT9 on the PAD in normal rats.

Acupuncture point(%)	Time(min)					
	Normal	0	30	60	90	120
LR1+HT8+HT9	$100.0 \pm 0.03$	$104.88 \pm 0.03$	$107.09 \pm 0.03$	$110.75 \pm 0.03^*$	$115.55 \pm 0.03^*$	$121.07 \pm 0.02^*$

Other legends are the same as Table 1.

PAD ; pial arterial diameter.

The present data were expressed as mean $\pm$ SE of 6 experiments.

\* : Statistically significance compared with Normal group(\* ;  $P < 0.05$ ).

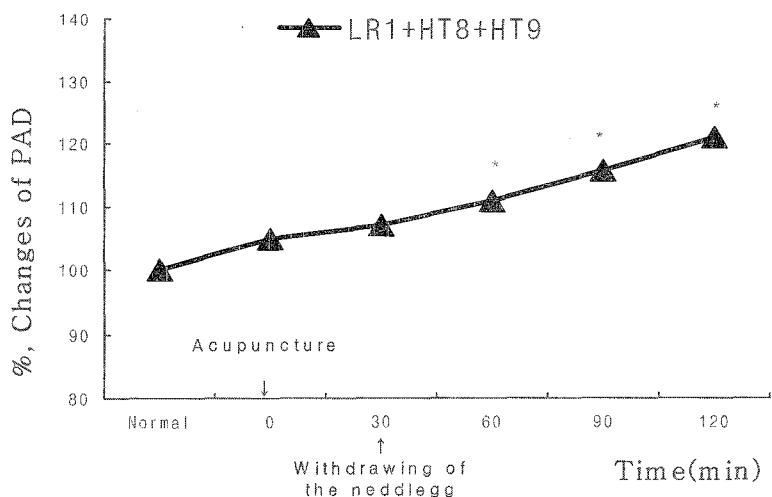


Fig. 5. Effects of LR1+HT8+HT9 on the PAD in normal rats

This figure is effects of reduction in acupuncture by puncturing along and against the direction of channels respectively.

Table 4. Effects of pretreatment with IDN on the LR1+HT8+HT9-induced changed rCBF in normal rats.

Time(min) Group(%)	Normal	0	30	60	90	120
Control	100.00±0.09	106.84±0.09	123.81±0.05	125.61±0.11	138.18±0.09	141.86±0.06
IDN	100.00±0.08 <sup>+</sup>	100.27±0.07 <sup>+</sup>	103.27±0.07 <sup>+</sup>	106.36±0.09 <sup>+</sup>	107.70±0.10 <sup>+</sup>	113.78±0.10 <sup>+</sup>

IDN : indomethacin (1 mg/kg, i.p.), Control : LR1+HT8+HT9 reduction in acupuncture treated group, IDN : After IDN treated, LR1+HT8 reduction in acupuncture treated group.

Other legends are the same as Table 1.

+ : Statistically significance compared with Control group(+ ; P<0.05).

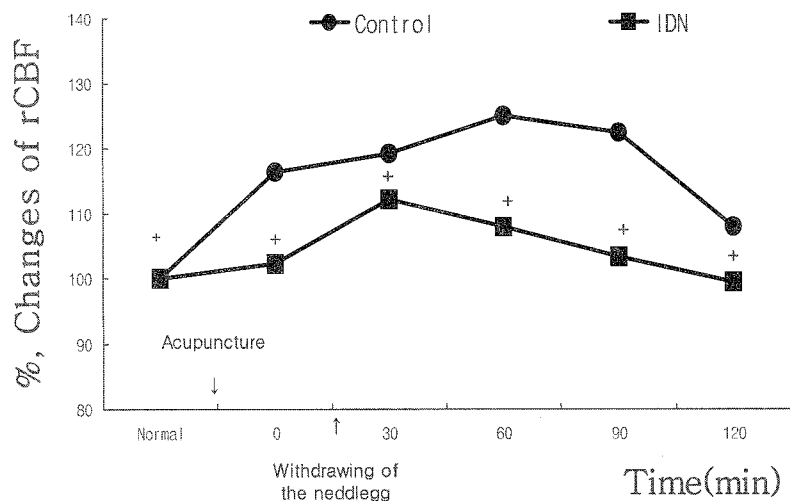


Fig. 6. Effects of pretreatment with IDN on the LR1+HT8+HT9-induced changed rCBF in normal rats

+ : Statistically significance compared with Control group(+ ; P<0.05).

## 2) 평균혈압 변화에 미치는 효과

IDN군에서 大敦, 少衝, 少府를 刺鍼하지 않았을 때의 MABP를 100.00±0.09%라 하였을 때, 大敦, 少衝, 少府를 補法 刺鍼한 30분 동안 변화된 MABP는 99.84±0.07%로, 拔針 후 30분 동안 변화된 MABP도 99.24±0.04%로 대조군보다 감소되었으나, 拔針 후 60분부터 변화된 MABP는 각각 101.02±0.03, 101.77±0.03, 103.63±0.05%로 나타나 감소하는 경향

은 있었으나 유의성은 인정되지 않았다(Table 5, Fig. 7).

## 3) 뇌연막동맥 직경 변화에 미치는 효과

IDN군에서 大敦, 少衝, 少府를 刺鍼하지 않았을 때의 PAD를 100.00±0.06%라 하였을 때, 大敦, 少衝, 少府를 補法 刺鍼한 30분 동안 변화된 PAD는 103.23±0.04%로 확장되었고, 拔針 후 30분, 60분, 90

Table 5. Effects of pretreatment with IDN on the LR1+HT8+HT9-induced changed MABP in normal rats

Time(min) Group (%)	Normal	0	30	60	90	120
Control	100.00±0.03	100.53±0.04	100.75±0.04	100.60±0.02	104.38±0.02	104.35±0.01
IDN	100.00±0.09	99.84±0.07	99.24±0.04	101.02±0.03	101.77±0.03	103.63±0.05

Other legends are the same as Table 2, 4.

+ : Statistically significance compared with Control group(+ ; P<0.05).

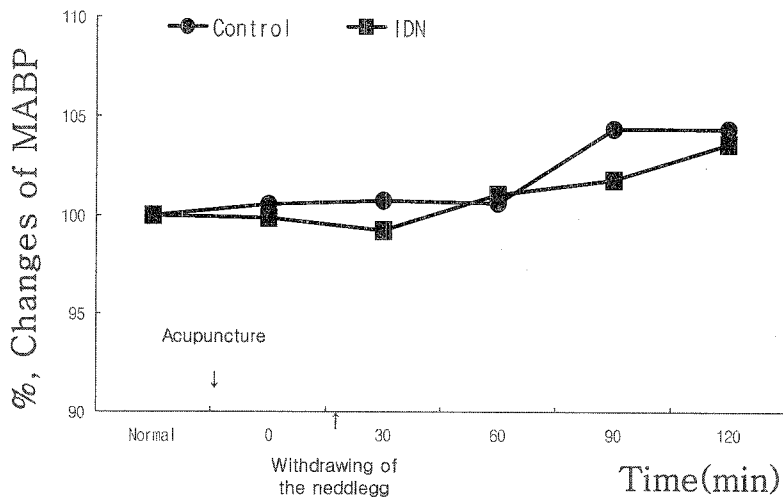


Fig. 7. Effects of pretreatment with IDN on the LR1+HT8+HT9-induced changed MABP in normal rats  
 + : Statistically significance compared with Control group(+ ; P<0.05).

Table 6. Effects of pretreatment with IDN on the LR1+HT8+HT9-induced changed PAD in normal rats.

Time(min)	Normal	0	30	60	90	120
Control	100.0±0.03	104.88±0.03	107.09±0.03	110.75±0.03	115.55±0.03	121.07±0.02
IDN	100.00±0.06 <sup>+</sup>	103.23±0.04 <sup>+</sup>	105.28±0.04 <sup>+</sup>	106.45±0.04 <sup>+</sup>	111.68±0.04 <sup>+</sup>	115.72±0.04 <sup>+</sup>

Other legends are the same as Table 3, 4.

+ : Statistically significance compared with Control group(+ ; P<0.05).

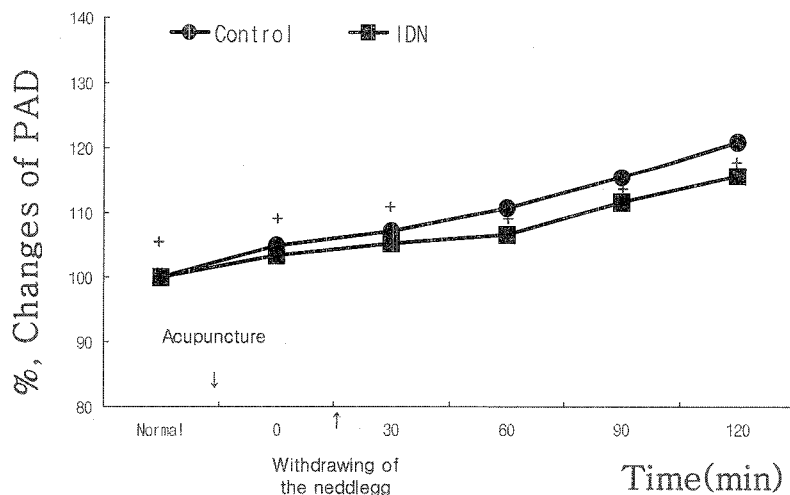


Fig. 8. Effects of pretreatment with IDN on the LR1+HT8+HT9-induced changed PAD in normal rats  
 + : Statistically significance compared with Control group(+ ; P<0.05).

분 및 120분 동안에 변화된 PAD는 각각 105.28±0.04, 106.45±0.04, 111.68±0.04, 115.72±0.04%로 확장되어 대조군보다 유의성 (P<0.05) 있게 수축되었다 (Table 6, Fig. 8).

3. Methylene blue 전처치 후 정상 백서의 뇌혈류역학 변화에 미치는 효과

1) 국소뇌혈류량 변화에 미치는 효과



MTB군에서 大敦, 少衝, 少府를 刺鍼하지 않았을 때의 rCBF를 100.00±0.10%이라 하였을 때, 大敦, 少衝, 少府를 補法 刺鍼한 30 분 동안 변화된 rCBF는 105.24±0.07%로 증가하였고, 拔針 후 변화된 rCBF도 각각 105.62±0.07, 109.31±0.07, 116.76±0.08, 122.30±0.08%로 증가되어 대조군보다 유의성 (P<0.05) 있게 감소되었다(Table 7, Fig. 9).

2) 평균혈압 변화에 미치는 효과

MTB군에서 大敦, 少衝, 少府를 刺鍼하지 않았을 때의 MABP를 100.00±0.08%이라 하였을 때, 大敦, 少衝, 少府를 補法 刺鍼한 30분 동안 변화된 MABP는 100.20±0.02%로 나타났으며, 拔針 30분 후 변화된

MABP는 각각 102.39±0.04, 105.32±0.05, 107.24±0.03, 107.42±0.02%로 대조군에 비해 증가되었으나 유의성은 인정되지 않았다(Table 8, Fig. 10).

3) 뇌연막동맥 직경 변화에 미치는 효과

MTB군에서 大敦, 少衝, 少府를 刺鍼하지 않았을 때의 PAD를 100.00±0.17%이라 하였을 때, 大敦, 少衝, 少府를 補法 刺鍼한 30분 동안 변화된 PAD는 110.22±0.20%로 확장되었고, 拔針 30분 후 변화된 PAD는 각각 92.16±0.20, 95.92±0.25, 99.22±0.30, 101.57±0.34%로 대조군보다 유의성 (P<0.05) 있게 수축되었다(Table 9, Fig. 11).

Table 7. Effects of pretreatment with MTB on the LR1+HT8+HT9-induced changed rCBF in normal rats

Group \ Time(min)	Normal	0	30	60	90	120
Control	100.00±0.09	106.84±0.09	123.81±0.05	125.61±0.11	138.18±0.09	141.86±0.06
MTB	100.00±0.10 <sup>+</sup>	105.24±0.07 <sup>+</sup>	105.62±0.07 <sup>+</sup>	109.31±0.07 <sup>+</sup>	116.76±0.08 <sup>+</sup>	122.30±0.08 <sup>+</sup>

MTB : methylene blue (10 µg/kg, i.p.), Control : LR1+HT8+HT9 reduction in acupuncture treated group, MTB : After MTB treated, LR1+HT8+HT9 reduction in acupuncture treated group. Other legends are the same as Table 1.

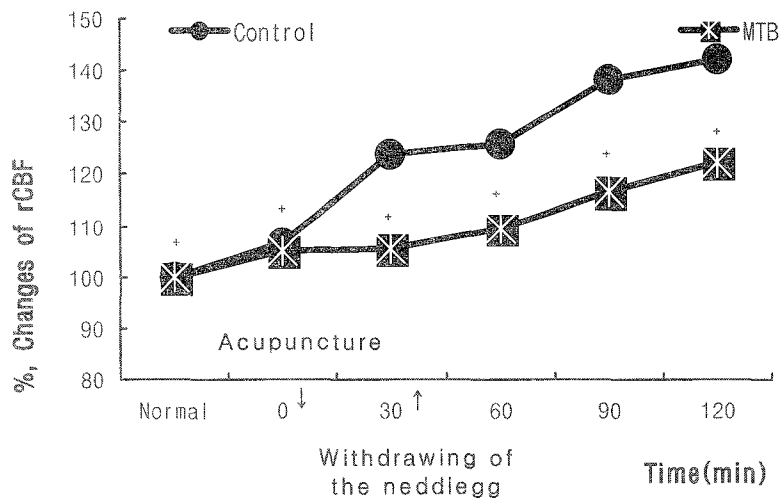


Fig. 9. Effects of pretreatment with MTB on the LR1+HT8+HT9-induced changed rCBF in normal rats

Table 8. Effects of pretreatment with MTB on the LR1+HT8+HT9-induced changed MABP in normal rats

Time(min) Group(%)	Normal	0	30	60	90	120
Control	100.00±0.03	100.53±0.04	100.75±0.04	100.60±0.02	104.38±0.02	104.35±0.01
MTB	100.00±0.08	100.20±0.02	102.39±0.04	105.32±0.05	107.24±0.03	107.42±0.02

Other legends are the same as Table 2, 7.

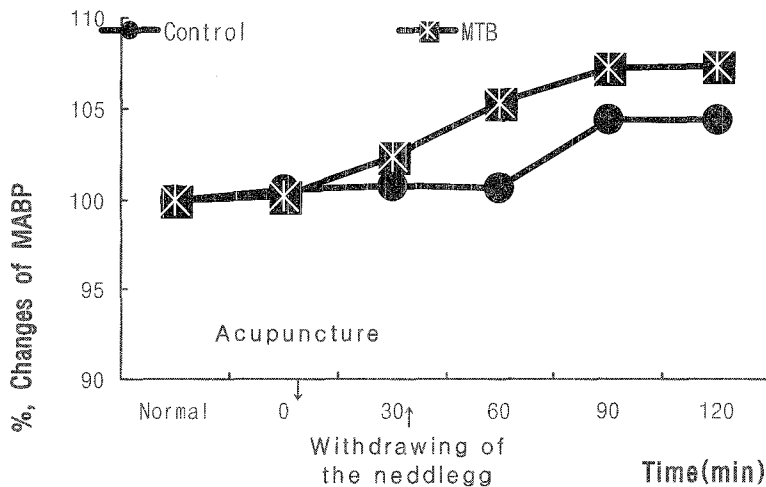


Fig. 10. Effects of pretreatment with MTB on the LR1+HT8+HT9-induced changed MABP in normal rats

Table 9. Effects of pretreatment with MTB on the LR1+HT8+HT9-induced changed PAD in normal rats

Time(min) Group(%)	Normal	0	30	60	90	120
Control	100.0±0.03	104.88±0.03	107.09±0.03	110.75±0.03	115.55±0.03	121.07±0.02
MTB	100.00±0.17	110.22±0.20 <sup>+</sup>	92.16±0.20 <sup>+</sup>	95.92±0.25 <sup>+</sup>	99.22±0.30 <sup>+</sup>	101.57±0.34 <sup>+</sup>

Other legends are the same as Table 3, 7.

+ : Statistically significance compared with Control group(+ ; P<0.05).

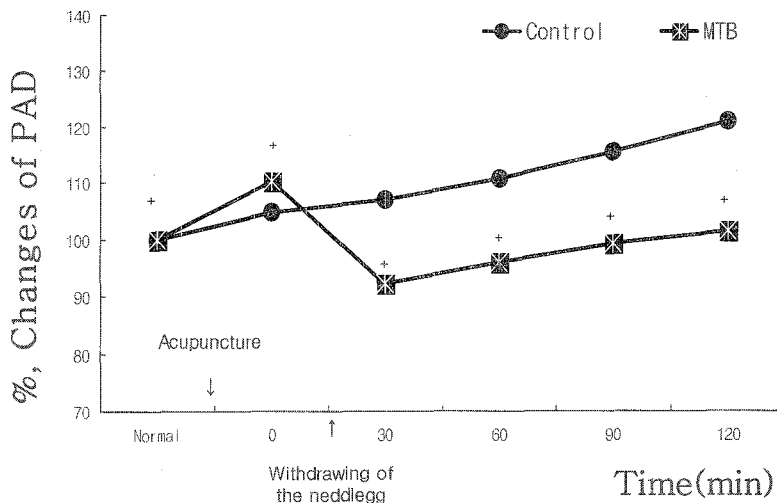


Fig. 11. Effects of pretreatment with MTB on the LR1+HT8+HT9-induced changed PAD in normal rats  
+ : Statistically significance compared with Control group(+ ; P<0.05).

## IV. 考 察

뇌는 인체 산소 소비량의 20%를 소모하는 생명의 중추로서 자체적으로는 산소와 포도당의 비축능력이 없어 심장에서부터 지속적인 혈액을 공급받아 인체의 활동을 원활하게 유지한다<sup>1)</sup>.

뇌조직에는 분당 약 700~840ml의 뇌혈류가 흐르는데, 좌우 내경동맥에서 각각 1/3, 추골기저동맥에서 1/3의 혈류를 담당하게 된다<sup>24-25)</sup>.

뇌혈류량은 뇌관류압(평균동맥압-평균뇌정맥압)에 비례하고 뇌혈관저항에 반비례한다. 특히 뇌관류압은 생리적 상태하에서는 뇌정맥압이 대단히 낮아 평균동맥압(혈압)에 비례하고, 뇌혈관저항은 혈액의 점도, 뇌혈관의 길이에 비례하며 뇌혈관직경의 4승에 반비례한다. 그중에서도 뇌혈관저항은 주로 뇌혈관의 직경에 큰 영향을 받기 때문에 정상적인 뇌혈류유지를 위해 혈압이 하강될 경우 뇌혈관은 확장되어야 하고, 혈압이 상승하게 될 경우 반대로 뇌혈관은 수축되어야 한다. 혈압은 심장의 박동과 수축력, 말초혈관평활근의 긴장도, 체액의 양과 조성, 자율신경의 활성 및 renin-angiotensin계를 포함한 각종 호르몬과 생체내 내인성 활성물질 등에 의해서 조절된다<sup>24-25)</sup>.

허혈성 뇌손상은 정상적인 뇌혈류가 25-30ml/100g/min 정도 이하가 될 경우에는 언어장애나 감각장애, 그리고 시야장애 등의 증상이 일시적으로 나타나지만 한계치인 10ml/100g/min 정도로 떨어지게 되면 뇌조직이 치명적으로 손상을 입게 되어 운동마비나 지각마비 등을 포함한 신경소실 증상이 나타난다<sup>26-27)</sup>.

한의학적으로 이러한 허혈성 뇌손상으로 발생하는 운동마비나 지각마비 등을 中風이라 인식하였는데, 中風의 원인으로 主火說<sup>28)</sup>, 主氣說<sup>29)</sup>, 濕痰說<sup>30)</sup> 등이 제기되었지만 근래에는 年老體衰·肝腎陰虛 등의 本虛와 風·火·痰·瘀 등의 標實로 인식되고 있다<sup>31)</sup>.

五俞穴은 四肢肘膝 이하에 있는 井榮輸經合의 다섯 특정혈로서 인간은 소우주라는 자연관과 오장이 각각의 주체성을 가지면서 상호연관되어 있다는 정체관을 바탕으로 체내의 연계성이 체표로 표출된 것이라 할 수 있으며, 오행학설과 결합되어 木火土金水 風熱濕燥寒의 성질을 가지고 있으면서 각 경락의

성능을 부여 받고 서로 영향을 미쳐 상생상극함으로써 그 기능에 과부족이 없게 한다<sup>32)</sup>. 五俞穴은 경락의 오행속성에 따라 작용이 다른데 특히 경락의 오행속성과 동일한 五俞穴은 인체내에서 작용을 하여 오행의 過不及을 조정하는 작용을 한다.

즉 足厥陰肝經의 木穴인 大敦은 木性穴로 風을 주하고 木經의 木穴이므로 本性穴에 속한다. 肝經의 主穴로서 自經내의 다른 오행혈들과 授受작용을 하면서 他經의 木穴 또는 主穴들과도 授受작용을 하여 전신의 균형보전을 위해 그의 기능을 발휘하고 있다. 즉 母經인 腎에서 水의 공급을 받아 風의 근원으로 삼으면서 한편으로는 母性인 腎經에서 수분을 수탈함으로써 腎의 평형을 유지하도록 한다. 自性인 心經의 主穴을 통하여 열을 받아 기능을 보전하면서 心에는 風을 공급하여 열의 근원을 만들어 준다. 受克편인 脾經에서 土濕을 받아서 윤택을 보유하며 상극관계인 肺經에서는 燥를 받아서 수분의 흡수를 조장하면서 脾肺經에 대해서는 風을 공급하여 燥濕을 적절히 유지하게 한다<sup>32)</sup>.

手少陰心經의 少府는 火性穴로서 열을 주하고 火經인 心經의 火穴이므로 本性穴이고 手少陰心經의 少衝은 木性穴로서 열을 주하고 火經인 心經의 木穴이므로 母性穴이다. 木에서 風을 받아 열의 근원으로 삼으면서 肝風의 평형을 보장해주고 子性인 脾土에서 열을 수탈하므로 과열을 면하면서 脾에 열을 공급함으로써 건전한 濕熱을 보유하게 하며 受克편에 있는 肺金에서는 金生水의 기전으로 심장내에 수액을 공급받아 과열을 방지하면서 肺에 열을 공급하여 過濕과 過寒을 방지해주고 受克관계인 腎水에서 寒水性을 받아 열을 보존하게 하면서 腎에 열을 주어 寒化를 방지한다<sup>32)</sup>.

鍼刺治療는 穴位의 자극을 통해 經絡 臟腑의 有餘 및 不足의 불균형상태를 조절하는 것으로<sup>17)</sup>, 그중 五行鍼法은 《靈樞·經脈篇》<sup>33)</sup>의 “盛則瀉之 虛則補之”로부터 유래하여 《難經·六十九難》<sup>34)</sup>의 “虛者補其母 實者瀉其子”를 기본으로 “虛則補其母”에 “抑其官”, “實則瀉其子”에 “補其讐”이론을 더하여 五邪의 관점에서 相生·相克관계로 自他經補瀉法을 五俞穴의 오행특성에 결합하여 행하는 것이다<sup>17)</sup>.

五行鍼法을 응용한 六氣鍼法은 五俞穴을 치료혈위로 하고 장부의 虛實을 오행의 상생, 상극관계를 自他經補瀉를 통해 조정하는데 五行鍼法과는 달리 상생관계에 의한 自經取穴시 自經의 母穴을 補하거나 子穴을 瀉하지 않고 自經의 自穴을 補하거나 瀉



하며 經絡안 風, 熱, 濕, 燥, 寒 五氣의 조정을 통해 장부의 병증을 치료한다<sup>35)</sup>.

따라서 허혈성 뇌손상에 의한 眩暈, 耳鳴, 視力低下, 心中虛煩, 不眠, 多夢, 肢體麻木 등의 증상은 한의학적 변증상 心虛證에 속하며<sup>36)</sup>, 五行鍼法에서는 虛則補其母의 원칙에 의해 肝의 木인 大敦과 心의 木인 少衝을 補하고, 六氣鍼法<sup>35)</sup>에서는 五行鍼法의 少衝 대신 心의 火인 少府를 사용하여 大敦과 少府를 補한다.

뇌혈류역학 및 작용기전에 대한 한의학적 연구로 조<sup>7-9)</sup> 등은 足三里 刺鍼<sup>7)</sup>, 湧泉 刺鍼과 艾灸<sup>8)</sup>, 肝·心·腎水 艾灸와 Laser 광선침<sup>9)</sup>이 혈압과 뇌혈류역학에 미치는 영향을 알아본 연구를 발표하였고, 정<sup>10)</sup> 등은 六味地黃湯 加味方이, 이<sup>11)</sup> 등은 石菖蒲가, 임<sup>12)</sup> 등은 滋陰健脾湯加枳殼·天麻가 정상 백서의 뇌혈류역학에 미치는 작용기전에 대한 연구를 발표하였으며, 이<sup>13)</sup> 등은 廣豆根이, 조<sup>14)</sup> 등은 牛黃清心元이, 노<sup>15)</sup> 등은 靑皮가 중대뇌동맥폐색에 의한 뇌허혈 손상에 미치는 영향에 관한 연구를, 신<sup>16)</sup>은 大敦, 少府 瀉法刺鍼이 뇌혈류역학 변동 개선에 미치는 영향에 대한 연구 발표하였다. 그러나 五行 속성을 응용한 五俞穴 刺鍼이 뇌혈류 변동 및 개선을 통한 항허혈 효과에 미치는 실험적 연구에 대한 보고는 아직 접하지 못한 실정이다.

이에 저자는 인체내에서 風木과 火의 작용을 대표하는 穴인 足厥陰肝經의 木性穴인 大敦, 手少陰心經의 木性穴인 少衝, 火性穴인 少府를 補法으로 刺鍼하였을 때 변동되는 뇌혈류역학의 효과를 관찰하고, 객관적인 지표로 사용될 수 있도록 혈관확장인자 억제제를 통해 그 작용기전을 밝히고자 하였다.

大敦, 少衝, 少府 補法 刺鍼이 정상상태에서 뇌혈류에 미치는 영향을 알아보기 위해 大敦, 少衝, 少府를 補法 刺鍼한 다음 변화되는 뇌혈류량(rCBF)과 뇌혈류량을 결정하는 인자인 평균혈압(MABP), 뇌연막동맥 직경 (PAD)를 관찰하였다.

大敦, 少衝, 少府를 補法으로 刺鍼하였을 때 rCBF 변화는 拔針 90분 후부터 정상시보다 유의성 있게 증가되었고, MABP 변화는 정상시와 유사하게 변화되었으며, PAD 변화는 拔針 60분 후부터 정상시보다 유의성 있게 확장되었다. 이는 大敦, 少衝, 少府를 補法으로 刺鍼하였을 경우 뇌혈관의 직경이 확장됨으로써 뇌혈류량을 증가시키므로 뇌혈관수축으로 인한 뇌혈류 감소로 인해 나타나는 頭痛, 眩暈, 惡心嘔吐, 耳鳴, 四肢痙攣, 轉筋 등의 중풍 전조증에

大敦, 少衝, 少府 補法 刺鍼은 유의한 효과가 있으리라 사료된다.

혈관확장에 관여하는 인자로는 혈류변화와 혈관 내피세포에서 유리되는 prostaglandin, endothelium-derived relaxing factor(EDRF) 및 교감신경계  $\beta$ 수용체 등이 있는데, 현재까지 알려진 EDRF로는 nitric oxide(NO) 등이 있다<sup>37)</sup>.

Prostaglandin은 renin-angiotensin계에 작용하는 약물로 혈관을 이완시키는 작용과 함께 혈압을 강하시키는 작용을 하고<sup>25)</sup>, NO 중 혈관내피세포나 뇌 등에서 많이 발견되는 constitutive NOS(cNOS)는 주위의 혈소관에 작용하여 혈소관내 세포전령 분자 물질인 cGMP 양을 증가시키는 동시에 그의 생성효소로써 혈관을 이완시키는 guanylate cyclase도 활성화시킨다<sup>38-44)</sup>.

이러한 혈관확장에 관여하는 인자들을 억제할 수 있는 약물로는 여러 가지가 있는데, 그중 IDN<sup>45)</sup>은 prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase를 억제하는 aspirin계 약물로 혈소관 응집 억제효과를 이용하여 관상동맥이나 뇌동맥 혈전증의 예방 목적으로 사용되며, MTB<sup>46)</sup>는 cGMP의 생성효소로 혈관평활근 이완에 관계되는 guanylate cyclase를 억제하는 약물이다.

大敦, 少衝, 少府 補法 刺鍼에 의한 뇌혈류량 증가가 뇌연막동맥 직경의 증가에 의한 것인지 여부와 그 작용기전을 알아보기 위해 혈관확장에 관여하는 guanylate cyclase와 cyclooxygenase를 억제하는 MTB, IDN의 전처치후 大敦, 少衝, 少府 補法 刺鍼 후 변화되는 뇌혈류량(rCBF), 평균혈압 (MABP), 뇌연막동맥직경(PAD)를 MTB, IDN를 처치하지 않았을 때와 비교하였다.

大敦, 少衝, 少府 補法 刺鍼으로 변화된 뇌혈류역학을 대조군으로 하고, cyclooxygenase의 억제제인 IDN을 전처치한 결과, rCBF 변화는 대조군보다는 감소되었으나 기저치보다는 유의성 있게 증가되었고, MABP 변화는 대조군보다 감소되었으며, PAD 변화는 대조군 보다는 감소되었으나 기저치 보다는 유의성 있게 확장되었다. 이는 大敦, 少衝, 少府를 補法 刺鍼하였을 때 뇌혈관을 확장시킴으로써 뇌혈류를 증가시킨 뇌혈류역학의 유의한 변화를 IDN을 전처치함으로써 유의성있게 감소시킨 결과로 Bakalova 등<sup>46-47)</sup>이 IDN 처치로 rCBF가 감소되는 것은 cyclooxygenase와 관련이 있다는 보고에서도 볼 수 있듯이 大敦, 少衝, 少府 補法 刺鍼이 cyclooxygenase와

밀접하게 관련되어 뇌혈관을 확장시킴으로써 뇌혈류를 증가시키는 것으로 생각된다.

大敦, 少衝, 少府 補法 刺鍼으로 변화된 뇌혈류역학을 대조군으로 하고, guanylate cyclase의 억제제인 MTB를 전처치한 결과, rCBF 변화는 대조군보다는 감소되었으나 기저치보다는 증가되었고, MABP 변화는 대조군보다 증가되었으며, PAD 변화는 대조군보다는 감소되었으나 자침시 증가했다가 발침후 감소하여 기저치와 유사하게 되었다. 이는 Shin 등<sup>48-50)</sup>이 MTB 전처치로 rCBF가 감소되는 것은 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase와 관련이 있다고 보고한 바와 같은 결과로 보이지만, rCBF 및 PAD의 변화가 기저치보다도 더욱 감소되었으므로 大敦, 少衝, 少府를 補法 刺鍼하였을 때 뇌혈관을 확장시킴으로써 뇌혈류를 증가시킨 뇌혈류역학의 유의한 변화를 MTB를 전처치함으로써 유의성 있게 감소시켰다고 볼 수 없다. 그러므로 大敦, 少衝, 少府 補法 刺鍼에 의한 뇌혈류역학의 변화는 guanylate cyclase에 의한 뇌혈관확장이 아닌 다른 기전에 의한 반응으로 생각된다.

이상의 결과들을 종합해보면 大敦, 少衝, 少府 補法 刺鍼이 뇌연막동맥의 직경을 확장시킴으로써 뇌혈류를 개선시키게 되었다. 그러므로 大敦, 少衝, 少府 補法 刺鍼은 임상상 뇌허혈로 인해 나타나는 각종 증후의 예방과 치료에 활용하면 우수한 효과를 얻을 수 있으리라 생각되며, 향후 그 작용기전에 대한 지속적인 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

## V. 結 論

大敦, 少衝, 少府 刺鍼이 뇌혈류역학에 미치는 효과를 알아보기 위하여 백서의 뇌혈류역학 변동을 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 大敦, 少衝, 少府 刺鍼은 국소뇌혈류량을 유의성 있게 증가시켰으며, 뇌연막동맥 직경을 유의성 있게 확장시켰다.
2. 정상 백서에 indomethacin을 전처치 후 刺鍼한 결과, 국소뇌혈류량과 뇌연막동맥 직경은 대조군에 비해 유의성 있게 감소, 수축되었으며 평

균동맥압은 자침 후 감소, 발침 후 증가되었다.

3. 정상 백서에 methylene blue를 전처치 후 刺鍼한 결과, 국소뇌혈류량은 기저치 보다 증가하였고, 뇌연막동맥 직경은 자침후 증가, 발침 후 증가 되었으며, 평균동맥압은 기저치 보다 증가 하였다.

## VI. 參考文獻

1. 서울대학교 의과대학 내과학교실편. 내과학. 서울 : 군자출판사. 1996 : 146-158.
2. 서울대학교 의과대학. 신경학. 서울 : 서울대학교 출판부. 1993 : 179-187.
3. 박룡찬. 도해뇌신경외과학. 서울 : 제일의학사. 1992 : 343-351.
4. 대한신경외과학회. 신경외과학. 서울 : 중앙문화사. 1998 : 150-6, 275-276.
5. 김상호, 문형배, 서재홍, 정동규, 정상우. 일반병리학. 서울 : 고문사. 1996 : 347-348.
6. 안광병. Transcranial Doppler Ultrasound를 이용한 정상인의 뇌혈류 속도측정. 대한신경과학회지 1991 ; 9(3) : 234-250.
7. 조남근. 족삼리 자침이 혈압과 뇌혈류역학에 미치는 영향. 대한침구학회지. 1999 ; 16(4) : 307~319.
8. 조남근. 용천혈의 자침 및 애구 시술이 혈압과 국소뇌혈류량에 미치는 영향. 대한침구학회지. 1998 ; 15(2) : 227-236.
9. 조남근, 김경식. 간·심·신수에 애구시술과 Laser광선침이 혈압과 뇌혈류량에 미치는 영향. 대한침구학회지. 1998 ; 15(1) : 249-263.
10. 정현우, 백영찬, 김정상. 六味地黃湯加味方이 국소뇌혈류량 및 혈압에 미치는 실험적 효과. 대한동의병리학회지. 2000 ; 14(2) : 245-255.
11. 이금수, 정현우, 강성용. 石菖蒲가 백서의 뇌연막동맥의 직경에 미치는 기전연구. 대한본초학회지. 2000 ; 15(2) : 1~7.
12. 임광도, 정현우. 滋陰健脾湯加枳殼·天麻가 뇌세포 및 뇌혈류역학 변동에 미치는 영향. 대한동의생리병리학회지. 2003 ; 17(1) : 64~70

13. 이현삼, 정혁삼, 강철훈, 손낙원. 廣豆根이 백서 중뇌동맥 폐쇄에 의한 국소뇌허혈손상에 미치는 효과. 대한한의학회지. 2000 ; 21(2) : 68-78.
14. 조규선, 정승현, 신길조, 이원철. 牛黃清心元이 중뇌동맥 결찰로 유발된 뇌허혈에 미치는 영향. 대한한의학회지. 2001 ; 22(1) : 78-89.
15. 노영호, 정현우, 이원석. 청피활성분획이 허혈성 뇌손상에 미치는 실험적 연구. 대한동의생리병리학회지. 2002 ; 16(5) : 893-898.
16. 신동훈, 조명래. 대둔, 소부 사법자침이 뇌혈류역학 변동 개선에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2004 ; 21(1) : 33-50.
17. 전국한외과대학침구경혈학교실. 침구학. 서울 : 집문당. 2000 : 431, 665, 1082-4, 1119-1131
18. 박영배 외. 변증진단학. 서울 : 정보사. 1995 : 248- 252.
19. 김완희, 김광중, 황정구. 고혈압의 동의학적 견해에 대한 고찰. 동서의학. 1985 ; 10(3) : 64-73
20. Chen ST, Hsu CY, Hogan EL, Maricque H, Balentine JD. A model of focal ischemic stroke in the rat : reproducible extension cortical infarction. Stroke 17. 1986 : 738-743.
21. Morii S, Ngai AC, Winn HR. Reactivity of rat pial arterioles and venules to adenosine and carbon dioxide ; with detailed description of the closed cranial window technique in rats. J. Cereb Blood Flow Metab. 1986 ; 6(1) : 34-41.
22. Joseph E, Lebasheur MS, Wei EP, Raper AJ, Kontos HA and Patterson JL. Detailed description of a cranial window technique for acute and chronic experimentals. Stroke 6. 1975 : 308-317.
23. 김경환. 이우주의 약리학 강의(제4판). 서울 : 의학문화사. 1998 : 82, 120-4, 146, 355, 397, 404, 432-442.
24. 이문호, 김종휘, 허인목. 내과학(상). 서울 : 학림사. 1986 : 77-81.
25. 김우걸. 인체의 생리. 서울 : 서울대학교 출판부. 1985 : 30-47, 107-118.
26. 대한병리학회. 병리학. 서울 : 고문사. 1994 : 1263-1264.
27. 이경은, 김경환. 허혈 재관류 손상에서 뇌조직 아민 변동과 Free Radical과의 관련성. 대한신경과학회지. 1990 ; 8(1) : 2-8.
28. 유완소. 소문현기원병서. 절강 : 절강과학기술 출판사. 1984 : 170-172.
29. 이동원. 동원십종의서. 서울 : 정보사. 1983 : 635-636.
30. 方廣. 丹溪心法附錄(상). 서울 : 대성문화사. 1982 : 67-69.
31. 歐陽忠興 주권. 心腦病證治精要. 북경 : 과학기술문헌출판사. 1999 : 430-451.
32. 김영진. 맥진을 통한 고혈압의 목화혈치료. 맥진학회지. 2000 ; 5 : 74-90.
33. 任應秋. 黃帝內經章句索引. 서울 : 일지사. 1991 : 341.
34. 滑壽. 難經本義. 북경 : 인민위생출판사. 1995 : 88, 92-94.
35. 김재홍, 조명래. 오행침을 응용한 육기침에 관한 연구. 대한침구학회지. 2003 ; 20(1) : 61-73.
36. 이경섭. 고혈압의 병인에 대한 고찰. 동서의학. 1979 ; 4(3) : 38-41.
37. 성호경 : 생리학(제6판). 의학문화사. 서울 : 1996 : 110.
38. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. FASEB J. 1992 ; 6 : 3051-3064.
39. Garthwaite J, Charles SL and Chess-Williams R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the Brain. Nature. 1988 ; 336 : 385-388.
40. Hibbs JB, Taintor RR, Vavrin Z and Rachlin EM. Nitric oxide ; A cytotoxic and activated macrophage effector molecule. Biochem Biophys Res Commun 1988 ; 157 : 87-94.
41. Kubes P, Kanwar S, Niu X and Gaboury JP. Nitric oxide synthesis inhibition induced leukocyte adhesion via superoxide and master cell. FASEB J. 1993 ; 7 : 1293-1299.
42. Palmer PMJ, Ferrige AG and Moncada S. Nitric oxiderelease accounts for the biology activity of endothelium derived relaxing

- factor. *Nature*. 1990 ; 327 : 524-526.
43. Shibuki K and Okada D. Endogenous nitric oxide release required for long term synaptic depression in the cerebellum. *Nature*. 1991 ; 349 : 326-328.
  44. Stuehr DJ and Nathan CF. Nitric oxide macrophage product responsible for cytostasis and respiratory inhibition in tumor target cells, *J. Exp. Med.* 1989 ; 169 : 1543-1555.
  45. Wang Q, Pelligrino DA, Paulson OB and Lassen NA. Comparison of the effects of NG-nitro-L-arginine and indomethacin on the hypercapnic cerebral blood flow increase in rats. *Brain Res.* 1994 ; 641(2) : 257-264.
  46. Bakalova R, Matsuura T, Kanno I. The cyclooxygenase inhibitors indomethacin and Rofecoxib reduced regional cerebral blood flow evoked by somatosensory stimulation in rats, *Exp. Biol. Med.* 2002 ; 227(7) : 465-473.
  47. Okamoto H, Ito O, Roman RJ, Hudetz, AG. Role of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 endotoxin-induced cerebral hyperemia. *Stroke* 1998 ; 29(6) : 1209-1218.
  48. Shin HK, Shin YW, Hong KW. Role of adenosine A(2B) receptors in vasodilation of rat pial artery and cerebral blood flow autoregulation, *Am J. Physiol Heart Circ Physiol.* 2000 ; 278(2) : 339-344.
  49. 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.* 1997 : 16 ; 757(1) : 1-9.
  50. Iadecola C, Zhang F, Xu X. SIN-1 reverses attenuation of hypercapnic cerebrovasodilation by nitric oxide synthase inhibitors, *Am J. Physiol.* 1994 ; 267 : 228-235.