

# 식방풍의 혈관성 치매에 대한 예방과 치료효과 검증

김가나<sup>a</sup>, 최민지<sup>a\*</sup>, 이영혁\*, 조성훈

경희대학교 한의과대학 신경정신과, 경희대학교 한방병원 신경정신과\*

## The Protective and Recovery Effects of Peucedanum Japonicum Thunberg for Vascular Dementia

Ka-Na Kim<sup>a</sup>, Min-Ji Choi<sup>a\*</sup>, Younghyurk Lee\*, Seung-Hun Cho

*Department of Neuropsychiatry, College of Korean Medicine, Kyung-Hee University,*

*\*Department of Neuropsychiatry, Oriental Medicine Center, Kyung-Hee University*

### Abstract

#### Objectives :

During several thousand years, Peucedanum Japonicum Thunberg has been considered as a vegetable side dish in Korea. There is folk knowledge that Peucedanum Japonicum Thunberg prevents vascular disease such as stroke. To identify the effects Peucedanum Japonicum Thunberg, we made up its extract and named it as KH020. Then, we employed common carotid artery ligation (CCAL) surgery for vascular dementia model (VDM), and two types doses of per os (per oral: p.o) treatment.

#### Methods :

To confirm prevention and recovery effects for vascular dementia, we treated two doses (100, 400 mg/kg) KH020 in male C57BL/6 mouse during 7 days. After treatment, animals were CCAL operated, and given time to recover. Then, animal were tested in a Y-maze and passive avoidance test.

#### Results :

Y-maze results demonstrated that cognition and memory performance were decreased in the VDM group, compared to the sham group. KH020 treatment abolished these effects significantly. The results from the passive avoidance test showed the same phenomenon, but it was not statically significant.

#### Conclusions :

Therefore, KH020 prevents the onset of vascular dementia. In future studies, we will evaluate KH020 in regard to alzheimer dementia.

#### Key Words:

Natural extract, Peucedanum Japonicum Thunberg, Vascular dementia, Inflammation, Cognitive fuction.

Received : March 1, 2013; Revised : March 20, 2013; Accepted : March 20, 2013

Correspondence : Seung-Hun Cho, Department of Neuropsychiatry, College of Korean Medicine, Kyung-Hee University, Hoegi-dong, Dongdaemun-gu, Seoul, Korea.

Tel : +82-2-958-9188, Fax : +82-2-958-9186, E-mail : chosh@khu.ac.kr

<sup>a</sup>These authors contributed equally to this work.

## I. 서론

과학기술의 발달에 따른 의학 및 공중보건 시스템의 확충으로, 인간의 수명은 이전과는 비할 수 없을 정도로 늘어났고 선진국으로 갈수록 노령인구가 노동가능인구보다 더 많은 노령사회로 진입하는 경우가 늘어났다. 노령인구의 증가는 부차적으로 노인질환의 대두라는 문제를 유발시켰는데 치매가 대표적인 예라 할 것이다.

우리나라 전체노인의 발병질환 비율의 약 8.5%에 달하는 치매는 다양한 원인에 의해 발병되는 전반적인 뇌기능 저하상태로, 지적 황폐화뿐만 아니라 인격의 변화와 정서 행동적인 문제, 사회적 혹은 직업적 기능 장애까지 가져오는 복합적인 임상증후군이다<sup>1)</sup>. 치매는 대표적으로 알츠하이머성과 혈관성으로 구분되는데, 전자는 뇌의 neuron에 amyloid  $\beta$ -peptide (A $\beta$ )가 침적되어 시냅스상실(synapseloss) 또는 신경원섬유농축(neurofibrillary tangle)을 형성함으로써 발생하는 신경퇴행성 현상을 말하고<sup>2)</sup>, 후자는 고혈압 및 동맥경화 등의 원인으로 발생하는 뇌혈류저하나 뇌출혈 등으로 허혈이나 혈전으로 발생하는 뇌혈관 질환에서 기인하거나, 심혈관질환이나 순환계의 혈류방해로 발생하는 뇌 손상이 기억, 인지, 행동에 직접적으로 관장하는 부위인 경우 발병하게 된다<sup>3)</sup>.

내원하는 환자 중 가장 많은 비율을 차지하는 치매 유형은 알츠하이머성 치매이며, 혈관성치매환자가 그 다음을 차지하게 된다. 하지만 알츠하이머성 치매환자의 40%에서 혈관성치매의 특성을 보이는 환자가 보고되고 있으므로 혈관성 치매의 심각성은 매우 크다고 할 수 있다<sup>4)</sup>. 특히 알츠하이머성 치매로 사망한 환자의 사후검시과정에서 혈관성 치매의 징후를 보이는 뇌 조직 이상이 발견된다는 점은 의미하는 바가 크다.

일반적으로 치매의 증세는 증상으로 구분하자면 인지적 기능의 손상을 명시하며, 특히 일상생활유지에 직접적인 방해를 받는 경우 더욱 문제가 되는 경우가 많다. 다양한 뇌질환 중에서도 치매는 가장 광범위한 세포 손상을 유발하는 질환으로 퇴행성 정신장

애를 동반하며, 특히 기억력 장애, 판단력 상실 등의 주요증상이 잘 알려져 있다.

알츠하이머성 치매에 비해 상대적으로 관심이 덜했으나 혈관성 치매는 최근에 와서 연구가 활발해졌는데 이는 현대사회가 풍요로워지고 식습관이 육식 위주로 변화하면서 성인병의 발병이 많아졌고, 특히 혈관질환의 폭증으로 혈관성 치매 환자가 증가할 수밖에 없는 구조를 형성하게 되었기 때문이다. 혈관성 치매는 환자 본인에게는 물론 가족 및 사회에도 막대한 비용을 초래하는 질환이고 알츠하이머성 치매에 비해 1차적 질병의 발병을 억제한다면 예방할 수 있는 가능성이 높으므로 그 기전연구와 예방 및 치료약물의 개발의 중요성이 매우 크다.

치매의 치료와 환자의 요양에 사용하는 직접적이고 간접적인 경비는 미국의 경우 전체 3위로 2050년이 되면 3,830억불에 이르게 될 것이라는 통계보고가 있었다. 이는 유래 없이 빠른 고령화 속도로 곧 고령사회로 진입하게 되는 우리나라의 상황 상 더욱 위기감을 불러일으키는 상황이라 할 수 있을 것이다. 이런 이유로 뇌질환의 예방 및 치료는 국민 복지 증진을 위해 해결해야 할 가장 중요한 과제 중의 하나가 될 것이다.

植防風은 학명으로 *Peucedanum Japonicum Thunberg* 이라 불리며, 미나리과의 식물이다. 갯기름나무로도 불리는데, 높이는 60센티미터 정도로 자라고, 우리나라의 남부의 거의 대부분에서 쉽게 볼 수 있는 대형의 다년초이다. 잎은 무딘 톱니 모양이고 줄기와 뿌리가 굵어 거친 환경에서도 잘 자라는 특성을 가지고 있다<sup>5)</sup>. 防風이라는 이름 그대로 중풍에 효과가 있다는 속설이 민간에 전해져 왔고 동의보감에서도 맥풍, 어지럼증, 통풍, 다양한 풍증에 효과가 있다는 언급이 있다<sup>6)</sup>.

현재까지 치매의 원인과 병인론 그리고 그 치료법에 대한 광범위하고 다양한 연구가 진행되었지만, 원인규명이 미비하고 효과적인 치료법의 개발 또한 미진하다는 평가들이 다수이다. 현재 사용되는 치매 치료제는 대부분 퇴행성 치매의 증상을 완화시키는 정신퇴행 완화 물질에 불과하며, 이들 중 대부분은 소염작용을 주로 하는 약물로 간독성과 소화기관의 점막

을 손상시키는 등 부작용이 상당하며, 궁극적인 원인 치료라기 보다는 대증적인 요법에 국한되어 있다는 한계가 있다. 현대의학 틀 안에서 많은 연구가 이뤄지며, 그 결과 다양한 성과가 도출되었음에도 불구하고 혈관성 치매의 치료는 환자의 입장에서 미흡하다 느끼고 있으며 한의학 등의 대체의학의 개발에 대한 수요가 나타날 수 있는 환경이 조성되고 있다.

따라서 전통적으로 적용되는 한방치료법에 대한 보다 객관적인 근거확보를 위한 연구가 수행되고 있으며, 특히 한약물과 천연물 신약의 유용성을 검증하기 위한 연구들이 중요한 비중을 차지하고 있다.

植防風을 천연물 신약으로 사용하려는 시도들은 예전부터 있어 왔으나<sup>9-12)</sup>, 혈관성 치매의 예방과 및 치료에 적용하려는 시도는 없었다. 따라서 저자는 마우스 9주령을 사용하여 혈관성 치매 동물모델을 제작하여 防風 추출물의 혈관성 치매에 대한 효과를 검증, 평가하려 한다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 실험동물 및 사육환경

실험동물은 특정병원체 부재(Specific pathogen-free, SPF) C57BL/6 수컷 마우스를 오리엔트에서 구입하여 사용하였다. 8주령의 실험동물은 동물 사육실에서 7일간 적응시킨 후 9주령인 동물을 실험에 사용하였다. 동물실의 사육환경은 온도 23±3°C, 습도 50±10% 내외, 명암주기 12시간 주기로 일정하게 유지된 사육실에서 다섯 마리씩 polycarbonate mice cage에 수용하여 사육하였으며, 적응기간 동안 사료와 물을 제한 없이 공급하였다. 본 실험에 사용된 모든 동물은 경희의료원 동물실험윤리규정을 준수하며 실험의 프로토콜에 대한 승인을 거쳐 실시하였다.

### 2. 시료의 준비

본 실험에서 사용한 植防風(Peucedanum Japoni-

cum Thunberg) 추출물은 전라남도 여수에서 2011년 3월에 채취한 나뭇잎을 구입하여 추출하였으며, 자세한 추출기법은 하기의 기술과 같다.

(1) 추출방법은 防風 280 g에 1 L와 함께 3시간 동안 2회 추출하여 와트만여과지(Wathman No. 1)로 여과한 후 감압 농축하였다.

(2) 이를 동결건조하여 防風의 물추출물을 제조하였으며, 이 때 수득율은 19.64%였다.

(3) 추출한 防風물추출물(SRW)은 KH020이라 명명하였으며 냉장 보관하면서 실험직전 생리식염수에 완전히 용해한 후 실험약물로 사용하였다.

### 3. 시료의 처치

식방풍의 추출물에 대한 급성 독성연구(공개특허 10-2005-0003665)에 근거하여 본 연구에서 사용할 수 있는 약물용량을 결정하였다.

KH020는 DW에 100, 400 mg/kg용량으로 현탁하여서 vascular surgery 전에 1주일동안 경구투여 하였으며, 기억손상 유도를 위해 대표적인 vascular dementia surgery인 Common carotid artery ligation법을 통해 동물모델을 확립하였다. Sham 대조군에는 KH020 투여군과 동일 부피의 DW를 경구 투여 하고, common carotid artery (CCA)를 묶지 않고 surgery를 수행하였다. 양성 대조군으로는 KH020 투여군과 동일 부피의 DW를 경구 투여 하고, CCA 양쪽을 묶는 surgery를 수행하여 기억손상이 유도된 mouse를 사용하였다. 실험군으로는 KH020 (100, 400 mg/kg) 투여한 후 CCA surgery를 수행하여 KH020가 기억손상 유도 억제하는 정도를 관찰하였다.

### 4. 동물행동검사 실험방법

#### 1) Y maze

Y maze 동물행동실험은 단기기억형태의 순간 공간 인지력을 평가하기 위해 사용하였다. Y-maze test에 이용되는 기구는 세 개의 arm으로 구성되어 있으

며 각 arm의 길이는 42 cm, 넓이는 3 cm, 높이는 12 cm 이고 세 arm이 접하는 각도는 120°이다.

모든 실험 장치는 검정색의 polyvinyl plastic으로 구성되어 있다. 각 가지를 A, B, C로 정한 후 한쪽 가지에 mouse를 조심스럽게 놓고 8분 동안 자유롭게 움직이게 한 다음 mouse가 들어간 가지를 기록한다. 이 때 꼬리까지 완전히 들어갔을 경우에 한하며, 갔던 가지에 다시 들어간 경우에도 기록한다.

세 개의 서로 다른 가지에 차례로 들어간 경우 (ABC, CAB, BCA; 실제 변경, actual alternation) 1점씩을 부여한다. 변경 행동력(alternation behavior)은 3가지 모두에 차례로 들어가는 것으로 정의되며, 다음의 수학적식에 의해 계산하였다.

변경 행동력(%)=실제변경(actual alternation)/최고 변경(maximum alternation)×100

(최고변경=총 입장횟수-2)

## 2) Passive avoidance test

이 방법은 설치류의 working memory ability를 측정하는 방법으로 수많은 연구자들이 학습 및 기억력 측정을 위하여 널리 이용되고 있는 실험방법이다. 실험은 LeDoux의 방법을 응용하여 시행하였다.

실험 시작 1시간 전에 mouse를 행동관찰실로 옮기고 약물을 투여한 후 안정시켰다.

### (1) Training trial

왕복상자의 우측 방에 불을 켜고 mouse의 머리가 gillotin door의 반대쪽으로 향하게 살며시 내려놓는다.

Mouse를 10초간 탐색시킨 후 gillotin door를 열어 어두운 구획으로 들어갈 수 있게 하였다. Mouse는 방을 탐색하다가 본능적으로 어두운 좌측 방으로 이동하게 되는데, 이때 Guillotine door가 열린 후 40초 이내에 어두운 쪽으로 들어가지 않는 mouse는 실험에서 제외시켰다. 일단 mouse가 어두운 쪽으로 들어가면 gillotin door가 닫히고 0.5 mA의 전기 충격이

3초 동안 grid 바닥을 통해 흐르게 되고 mouse는 이를 기억하게 된다. Guillotine door가 열린 후 mouse가 어두운 쪽으로 들어갈 때까지의 시간을 측정하였다.

### (2) Test trial

Test trial는 training trial이 끝난 후, 24시간 후에 장기기억에 미치는 약물 투여군의 효과를 확인하고자 실시하였다.

Mouse를 왕복상자에 넣고 10초 동안 탐색시간 후 gillotin door가 열리고 어두운 쪽으로 mouse 네 발이 다 들어가는데 걸리는 시간(latency time; 머무름 시간)을 300초까지 측정하였다. 어두운 쪽으로 가는데 걸리는 시간이 길수록 수동 회피의 학습과 기억이 좋음을 나타낸다.

## 5. 통계처리

본 연구에서 실시한 실험결과는 통계프로그램 (SPSS 10.1, IBM)을 사용하여 분석하였다. 분석방법은 One-way ANOVA를 사용하였으며, 사후검증의 방법으로 Duncan법을 채용하였다. 유의수준은  $p < 0.05$ 에서 유의한 경우 \*로 표시하였다.

## III. 결과

### 1. Y maze

Y maze 실험의 결과, 정상동물 그룹에 비해 30분간 총경동맥 결찰로 유도한 혈관성 치매모델 그룹은 수행능력의 현저한 감퇴를 보였으며 이는 통계적으로 유의미한 것이었다. 반면 두 가지 농도의 KH020의 처치를 받은 혈관성 치매모델 동물그룹은 정상동물 그룹과 유의미한 차이가 없을 정도로 행동 결과가 회복되는 경향을 보였다(Table 1, Fig. 1). 이는 KH020가 혈관성 치매의 부정적 효과를 상당부분 상쇄했다는 것으로 볼 수 있다.

Table 1. Y Maze Performance after KH020 Treatment in Sham Control and VDM Groups

Group	Surgery	Spontaneous alternation behavior (%)
Sham control	×	29.7533±0.2867
Negative control	○	26.2949±0.7588*
KH020 (low)	○	31.0119±1.0665 <sup>†</sup>
KH020 (high)	○	35.6492±1.4692 <sup>†</sup>

\*p<0.05, <sup>†</sup>p<0.01.

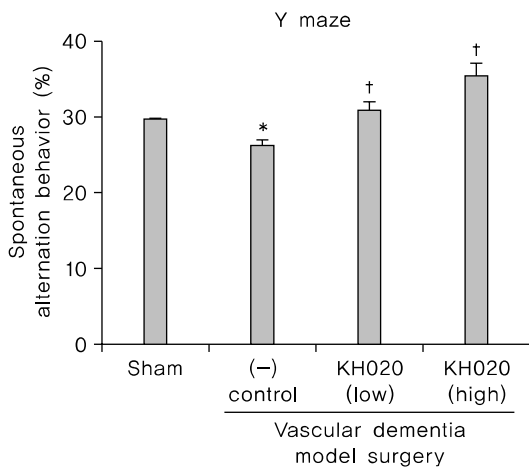


Fig. 1. Y maze performance after KH020 treatment in sham control and VDM groups.

\*p<0.05, <sup>†</sup>p<0.01.

## 2. Passive avoidance test

Passive avoidance test 실험의 결과, 정상동물 그룹에 비해 30분간 총경동맥 결찰로 유도한 혈관성 치매모델 그룹은 본 test가 측정하게 되는 공포조건화 기억의 수준이 저하되는 결과를 보였고 해석할만한 경향성을 나타냈다. 반면 두 가지 농도의 KH020의 처치를 받은 혈관성 치매모델 동물그룹은 정상동물 그룹과 유의미한 차이가 없을 정도로 행동 결과가 회복되는 경향을 보였다(Table 2, Fig. 2). 이는 KH020가 혈관성 치매의 부정적 효과를 상당부분 상쇄했다는 것으로 볼 수 있다. 하지만 Y maze와는 달리 통계적으로 유의미한 결과를 얻어내지는 못했다.

Table 2. Passive Avoidance Test Performance after KH020 Treatment in Sham Control and VDM Groups

Group	Training trail	Test trial
	Latency time (sec)	
Sham control	13±0.7071	300±0.00
D,D,W	19.5±5.4237	184.5±51.082
KH020 (low)	7.75±0.6292	202±56.59
KH020 (high)	10.25±1.797	56±0.00

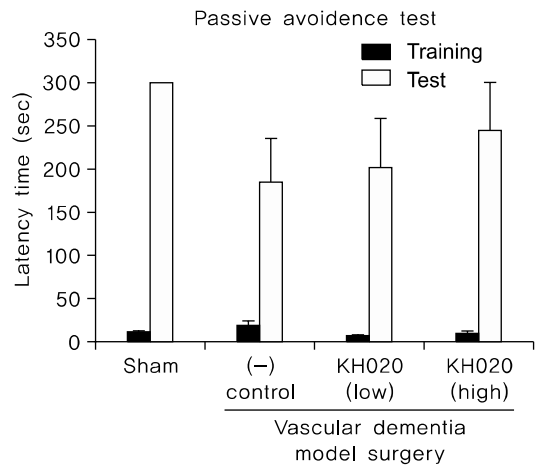


Fig 2. Passive avoidance test performance after KH020 treatment in sham control and VDM groups.

## IV. 고찰

혈관성 치매는 뇌 혈류를 감소시키는 여러 원인에 의하여 뇌조직 손상이 유발되고, 결과적으로 인지 기능의 장애가 동반되는 증후군으로서 대표적인 뇌 질환에 하나이다. 인성의 황폐화가 일어나므로 가족들은 물론 사회적으로 유발되는 비용이 상당하게 되며, 환자 개인적으로는 행동이상, 인격변화를 초래하여 정서적 기능상실과 사회적 또는 직업적 기능의 장애로 독립된 사회인으로서의 역할 및 지위를 잃어버리게 만든다. 혈관성 치매를 유발하는 원인은 혈전, 저산소증, 혈관병변 등의 뇌혈관질환으로 고혈압, 죽상 경화증, 당뇨병, 흡연, 알코올 중독 등의 위험인자

가 병인으로 주요하게 작용하는 것으로 알려져 있다. 혈관성 치매는 복잡한 진단기준, 단일 질환이라기보다 서로 연관성이 없어 보이는 이질적인 증후들의 집합 양상, 병력의 다양성, 위험인자들의 복잡성의 이유로 연구수행을 명확하게 하기 어려운 점이 있어, 현재까지 그 연구성과가 담보상태에 놓여 있다. 혈관성 치매는 뇌졸중 또는 일과성 뇌 허혈 후에 발생률이 높지만, 지속적인 뇌 혈류 감소도 혈관성 치매의 주요 병인이 된다. 미국과 유럽의 경우 혈관성 치매가 전체 치매의 15~20% 정도 되는 것으로 추정되고 있어 상대적으로 알츠하이머 치매에 비해 관심도가 떨어지는 것이 사실이나, 반면 중국 등 아시아에서는 이와 반대로 65세 이상 치매 환자의 68%가 혈관성 치매로 보고 되고 있고 우리나라의 경우에도 원인별 치매 분포 중 서구에 비해 혼합성, 혈관성 치매의 비율이 높은 것으로 조사되고 있다. 특히, 원인 별 사망자료에 의하면 65세 이상에서 뇌혈관 질환 사망률은 십만 명당 410.7명 이었고 전체 사망자 수 169,902명 중 21,226명으로 약 12.5%의 비율을 보여 뇌혈관 질환의 위험이 높음을 알 수 있으며(통계청, 2009년), 뇌혈관 질환의 결과 발병하는 혈관성 치매의 위험도 또한 증가하게 될 것이라는 추론이 가능하다.

植防風은 우리나라의 전역에 자생하는 식물로 오랫동안 나물등의 식재료로 사용되어 왔다. 이름 그대로 예로부터 풍을 막아준다는 속설이 있어왔다. 하지만 현대적인 약물효과를 확인하려 한 연구는 거의 없었고 특히 뇌 질환에 직접적인 영향을 확인하려는 연구는 전무했다. 따라서 본 연구에서는 植防風の 추출물이 뇌 혈관질환의 이차적인 발병질환인 혈관성 치매의 예방 및 치료에 효과를 보이는지를 확인하려 하였다.

본 연구의 결과 우리가 만든 혈관성 치매동물이 일반적인 인지 및 기억의 능력을 측정하는데 널리 사용되는 Y maze에서 현저한 기능적인 저하를 보이는 것을 알 수 있었다. 이런 변화가 植防風の 추출물인 KH020에 의해 회복될 수 있다는 가능성을 본 연구에서 우리는 확인할 수 있었다. 따라서 KH020이 혈관

성 치매를 예방 및 치료할 수 있을 것이라는 본 연구의 가설이 일정 부분 검증되었다고 볼 수 있다.

하지만 Passive avoidance test에서는 본 연구의 가설을 완벽히 지지할만한 통계적으로 유의미한 결과를 얻지 못했는데, 이는 전두엽과 해마를 주로 이용하는 인지 및 기억능력을 측정하는 Y maze의 결과에 비해 실망스러운 것이라 할 것이다. 이는 공포 조건형성이 직접적으로 반영되는 Passive avoidance test 특성상 편도체를 통하는 인지 및 기억능력에 총경동맥 결찰로 인한 뇌손상과 이에 따른 이차적인 손상의 결과 생기는 혈관성 치매의 영향이 상대적으로 덜하였기 때문이라는 추론이 가능하다. 차후 연구에서, 우리는 총경동맥 결찰 및 재 관류 후 보다 충분한 시간을 두어 혈관성 치매의 효과를 보다 극대화하는 방법으로 그 부정적 증세를 강화시켜 모델의 특성을 확인할 것이며, 이를 통해 보다 유의미한 결과를 얻을 수 있을 것이라 믿고 있다.

본 연구에서는 식방풍의 추출물인 KH020의 예방 효과를 확인하기 위해서 혈관성 치매모델을 만들기 위한 시술 이전, 7일간의 처치를 선행하여 시행하였다. 이후의 손상에서도 약물처리 그룹의 동물들에서 학습과 기억의 손상을 막을 수 있었다. 이를 통해 KH020의 혈관성 치매에 대한 치료효과를 유추 결론 낼 수 있었다.

차후연구에서는 또다른 치매의 부류인 알츠하이머성 치매에서 KH020의 효과를 확인하려고 하며, 이를 통하여 불모지나 다름없는 치매의 예방 및 치료제의 개발에 일조를 할 수 있을 것을 기대하고 있다.

## V. 결론

본 연구는 KH020을 혈관성 치매모델 동물인 마우스에 1주간 경구투여하였을 때 나타나는 인지 및 기억저하 효과의 예방 및 회복의 정도를 조사하여 천연물 신약으로서의 가능성을 타진하기 위해 시행되었으며, 그 결과는 다음과 같다.

Y-maze 실험의 결과 정상동물 그룹에 비해 혈관성

치매모델 그룹은 수행능력의 현저한 감퇴를 보였으며, 이러한 감퇴는 KH020의 처치로 인해 정상동물 그룹과 유의미한 차이가 없을 정도로 회복되는 경향을 보였다.

Passive avoidance 실험의 결과 정상동물에 비해 혈관성 치매모델 그룹의 공포조건화 정도는 현저히 낮았으며 이런 현상은 KH020의 처치로 인해 회복되는 것을 확인할 수 있었다.

## References

1. Roman GC. Vascular Dementia Revisited: Diagnosis, Pathogenesis, Treatment, And prevention. *Med Clin North Am*. 2002;86:477-99.
2. Kang SK, Lee DH, Bae YC, et al. Improvement of Neurological Deficits by Intracerebral Transplantation of Human Adipose Tissue-derived Stromal Cells after Cerebral Ischemia in Rats. *Exp Neurol*. 2003;183:355-66.
3. Dubois MF, Hebert R. The Incidence of Vascular Dementia in Canada: A Comparison with Europe and East Asia. *Neuroepidemiology*. 2001;20:179-87.
4. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42:2672-713.
5. Hisamoto M, Kikuzaki H, Ohigashi H, et al. Antioxidant Compounds from the Leaves of *Peucedanum Japonicum* Thunb. *J Agric Food Chem*. 2003;51:5255-61.
6. Chen, IS, Chang, CT, Sheen WS, et al. Coumarins and Antiplatelet Aggregation Constituents from Formosan *Peucedanum japonicum*. *Phytochemistry*. 1996;41:525-30.
7. Hsiao G, Ko FN, Jong TT, et al. Antiplatelet Action of 3*β*,4*β*-diisovalerylhellactone Diester Purified from *Peucedanum Japonicum* Thunb. *Biol Pharm Bull*. 1998;21:688-92.
8. Takeuchi N, Kasama T, Aida Y, et al. Pharmacological Activities of the Prenylcoumarins, Developed from Folk Usage as a Medicine of *Peucedanum Japonicum* Thunb. *Chem Pharm Bull*. 1991;39:1415-21.
9. The Korean Society of Oriental Neuropsychiatry. *Oriental Neuropsychiatry Enlarged Edition*. Seoul: Jipmundang; 2010;332-41, 568.
10. Aerden LA, Kessels FA, Rutten BP, et al. Diazepam Reduces Brain Lesion Size in a Photothrombotic Model of Focal Ischemia in Rats. *Neurosci Lett*. 2004;367:76-8.
11. Lacombe P, Oligo C, Domenga V, et al. Impaired Cerebral Vasoreactivity in a Transgenic Mouse Model of Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy Arteriopathy. *Stroke*. 2005;36:1053-8.
12. Prieto R, Carceller F, Roda JM, et al. The Intraluminal Thread Model Revisited: Rat Strain Differences in Local Cerebral Blood Flow. *Neurol Res*. 2005;27:47-52.
13. Jong TT, Hwang HC, Jean MY, et al. An Antiplatelet Aggregation Principle and X-ray Structural Analysis of Cis-hellactone Diester from *Peucedanum japonicum*. *J Nat Prod*. 1992; 55:1396-401.

