

少陰人 星香正氣散이 白鼠의 血壓 및 局所腦血流量에 미치는 影響

이기주* · 김경요*

Effect of Soumin Seonghyangjeongkisan Extract on Blood Pressure and Regional Cerebral Blood Flow in Rats

Lee Ki-ju · Kim Kyung-yo

Department of Sasang Constitutional Medicine, College of Oriental Medicine, Wonkwang University

1. Purpose :

For many years, Soumin Seonghyangjeongkisan(少陰人 星香正氣散, SJ) has been used in Sasang(四象) constitutional medicine as a therapeutic agent for cerebral disease. The effects of SJ on the vascular system is not well-known. The purpose of this study is to make it clear the effects of SJ and composing drugs on blood pressure(BP) and regional cerebral blood flow(rCBF).

2. Method :

We measured BP with Pressure Transducer, rCBF with Laser-Doppler flowmeter. Propranolol and methylene blue were used to determine the mechanisms of SJ effects.

3. Results and Conclusion :

BP was not affected by SJ in rats, and rCBF was significantly increased by SJ in rats. rCBF was increased by Folium Perillae(蘇葉), Rhizoma Atractylodis(蒼朮), Pericarpium Arecae(大腹皮) and Rhizoma Arisaematis(南星), but decreased by Radix Saussurea(木香) in rats. The increase of rCBF is mediated by adrenergic β -receptor and guanylyl cyclase which is enzyme producing cyclic GMP.

Key words : Soumin, Seonghyangjeongkisan, blood pressure, regional cerebral blood flow

초 록

1. 연구목적

少陰人 星香正氣散은 『東醫壽世保元』의 藿香正氣散에 南星과 木香의 두 가지 약물이 가미되어 이루어진 처방이다. 이는 少陰人 裏寒病을 치료하는 처방으로 근래에는 뇌졸중을 비롯한 중추신경계통 질환에 많이 사용되고 있다. 이러한 少陰人 星香正氣散의 용도를 과학기기를 이용하여 기전을 규명하고자 하였다.

* 원광대학교 한의과대학 사상의학교실
교신저자 : 이기주 주소) 순천시 중앙동 61-49 순천한의원 Tel) 061-753-7866

2. 연구방법

백서를 urethane으로 마취시키고 少陰人 星香正氣散을 투여한 후 Pressure Transducer와 Laser-Doppler flowmetry를 이용하여 백서의 혈압과 국소뇌혈류량을 측정하였으며 이를 구성약물까지 진행하였다. 또한 少陰人 星香正氣散의 대뇌혈류에 관한 기전 규명을 위하여 propranolol과 methylene blue로 전처리한 후 少陰人 星香正氣散을 투여하여 이를 분석하였다.

3. 결과 및 결론

少陰人 星香正氣散의 투여로 혈압의 유의한 변화는 없었으며, 국소뇌혈류량은 유의하게 증가되었다. 구성약물 중 蘇葉, 蒼朮, 大腹皮, 南星은 국소뇌혈류량을 유의하게 증가시켰으며 木香은 국소뇌혈류량을 유의하게 감소시켰다. 이 실험으로 少陰人 星香正氣散의 국소뇌혈류량 증가의 기전은 교감신경 β -수용체와 cyclic GMP의 생성효소인 guanylyl cyclase의 작용과 관련이 있는 것으로 생각된다.

중심어 : 소음인, 성향정기산, 혈압, 뇌혈류

1. 緒 論

少陰人 星香正氣散은 『東醫壽世保元』 「新定 少陰人病 應用要藥 二十四方」에 나오는 藿香正氣散에 南星과 木香의 두 가지 약물이 가미되어 이루어진 처방이다. 이는 少陰人 裏寒病을 치료하는 처방으로 근래에는 뇌졸중을 비롯한 중추신경계통 질환에 많이 사용되고 있다.

본 연구의 주제인 뇌졸중은 뇌의 순환장애로 인하여 의식장애, 운동장애, 감각장애, 언어장애 등이 주로 나타나는 질환이다¹⁾. 통계청이 발표한 자료에 의하면 1997년 한 해 동안 우리나라 국민의 사망원인 중 심장 및 뇌혈관 등 순환기계 질환으로 인한 사망률이 인구 십만명당 121.3명으로 가장 높은 비율을 차지하였으며 인구의 고령화와 더불어 이러한 경향은 당분간 유지될 것으로 추정되고 있다. 뇌졸중은 뇌에 혈액을 보내는 뇌혈관에 이상이 생기는 질환으로, 혈류를 통한 지속적인 산소 및 포도당 공급이 필요한 국소 뇌조직에 대사이상을 일으켜, 그에 따른 국소 뇌조직의 기능장애가 임상증상으로 나타나는 질환이다. 이러한 뇌혈관의 이상은 크게 폐쇄현상인 허혈성 뇌졸중과 파열현상인 출혈성 뇌졸중으로 나눌 수 있다²⁾. 허혈성 뇌졸중 중에서도 뇌경색이나 일과성 뇌허혈 발작에 해당되는 환자들은 초기의 치료정도에 따라 예후 및 후유장애의 경중이 결정된다. 폐쇄성 뇌졸중 환자의 병리는 뇌에 중심영역, 경계영역, 측부순환영역이라 불리는 허혈

성 병변 부위가 발생하여 뇌가 비가역적인 손상을 입게됨으로써 회복이 불가능한 신경학적 후유 장애가 초래되는 것이다. 이러한 질환 치료의 주안점은 뇌허혈로 인한 괴사와 후유증을 최소화하는 것이며, 이를 위해서는 뇌내를 흐르는 뇌혈류를 증가시켜 주는 약물을 사용하는 것이 가장 먼저 취해야 할 치료법이다¹⁾.

뇌졸중 환자의 體質別 分布를 살펴보면 太陰人이 가장 많고 少陽人, 少陰人의 순서로 점차 적게 나타난다. 또한 뇌졸중 환자에게 자주 투여되는 처방은 각 체질에 따라 太陰人은 淸肺瀉肝湯, 少陽人은 涼膈散火湯, 少陰人은 星香正氣散으로 조사되었다³⁾. 이 처방들 중에서 淸肺瀉肝湯과 涼膈散火湯의 효능에 대한 실험적 연구^{4,6)}는 비교적 활발하게 이루어져 왔으나 少陰人 星香正氣散에 대한 실험적 연구는 비교적 미진하였다.

사상의학에서 혈액이나 혈류에 관한 여러 가지 연구가 진행되어 왔는데, 혈액의 성분에 대한 연구는 金⁷⁾이 血中의 WBC, RBC, hemoglobin, protein, cholesterol, enzyme, hormone 등의 분포에 대해 조사함으로써 體質判別의 指標에 대해 연구한 내용이 있으며, 최근에는 崔⁸⁾의 처방 투여후의 뇌혈류와 혈압에 관한 논문과 尹⁹⁾의 혈압, 신장 기능 등에 대한 연구에서 볼 수 있듯 약물투여시 혈액학적 변화에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다.

본 연구에서는 Laser-Doppler flowmetry를 이용하여 少陰人 星香正氣散을 투여한 후의 백서의 혈압

과 국소뇌혈류량을 측정하고 구성약물들의 효과까지 실험을 진행함으로써 少陰人 星香正氣散이 뇌졸중에서 사용되는 기전을 밝히려 하였다. 이에 다음과 같이 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

1. 實驗動物 및 藥材

1) 實驗動物

實驗動物은 體重 300g 內외의 雄性 Sprague-Dawley계 백서를 恒溫恒濕 장치가 부착된 사육장에서 고형사료와 야채를 충분히 공급하면서 2주일 이상 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다.

2) 藥材 및 試藥

실험에 사용한 藥材는 圓光大學校 韓醫科大學 光州韓方病院에서 購入하여 사용하였으며, 試藥은 propranolol(Sigma, U.S.A.), methylene blue(Sigma, U.S.A.)의 特級 試藥을 사용하였다. 處方의 構成內容은 『東醫四象新編』¹⁰⁾을 기준으로 하였다.

Prescription Contents of Soumin Seonghyangjeongkisan

Pharmaceutical Name	Name of Herbal Medicine	Amount (g)
<i>Herba Agastathis</i>	藿香	6
<i>Folium Perillae</i>	蘇葉	4
<i>Rhizoma Atractylodis</i>	蒼朮	2
<i>Rhizoma Atractylodis Macrocephalae</i>	白朮	2
<i>Tuber Pinelliae</i>	半夏	2
<i>Pericarpium Citri Nobilis</i>	陳皮	2
<i>Pericarpium Citri Nobilis Viride</i>	青皮	2
<i>Pericarpium Arecae</i>	大腹皮	2
<i>Cortex Cinnamomi</i>	桂皮	2
<i>Rhizoma Zingiberis Siccatum</i>	乾薑	2
<i>Fructus Alpiniae Oxyphyllae</i>	益智仁	2
<i>Radix Glycyrrhizae</i>	甘草	2
<i>Rhizoma Arisaematis</i>	南星	2
<i>Radix Saussureae</i>	木香	2
<i>Rhizoma Zingiberis</i>	生薑	4
<i>Fructus Zizyphi Jujubae</i>	大棗	4
Total		42

2. 實驗方法

1) 檢液의 調製

少陰人 星香正氣散 100g을 3,000ml 환저 플라스크

크에 증류수 1,500ml와 함께 넣은 다음, 120분간 가열하여 얻은 전탕액을 여과지로 여과한 뒤 5,000rpm으로 30분간 원심분리한 후 rotary vacuum evaporator에 넣어 감압 농축하여 100ml가 되게 하여 檢液으로 사용하였다.

2) 白鼠의 血壓 및 局所腦血流量에 대한 實驗

(1) 血壓에 대한 實驗

백서를 urethane(750mg/kg, i.p.)으로 마취시키고 체온을 37~38℃로 유지할 수 있도록 heat pad 위에 仰臥位로 고정한다. 전신 혈압 변동을 관찰하기 위하여 실험동물의 大腿動脈에 삽입된 polyethylene tube에 연결된 pressure transducer(Grass, U.S.A.)를 통하여 혈압을 MacLab과 Macintosh computer로 구성된 data acquisition system에 기록하였다.

(2) Laser-Doppler flowmetry¹²⁻¹³⁾

물을 stercoraxic frame에 고정시키고 정중선을 따라 頭皮를 절개하여 頭頂骨을 노출시킨 후 bregma의 4~6mm 側方, -2~1mm 前方에 직경 5~6mm의 craniotomy를 시행하였다. 이때 두개골의 두께를 최대한 얇게 남겨 硬膜外出血을 방지한다. 직경 0.8mm의 Laser-Doppler flowmeter(Transonic Instrument, U.S.A.)용 needle probe를 대뇌 頭頂葉 皮質 表面에 수직이 되도록 stereotaxic micromanipulator를 사용하여 腦軟膜動脈에 접근시켰다. 일정시간동안 안정시킨 후 실험 protocol에 따라 국소뇌혈류량(regional cerebral blood flow, rCBF)을 측정한다.

3) 統計處理¹⁴⁾

실험의 통계처리는 Student's paired and/or unpaired t-test에 의하였으며, p-value가 최소한 0.05의 값을 보이는 경우 유의한 차이의 한계를 삼았다.

III. 實驗成績

1. 少陰人 星香正氣散이 暈厥에 미치는 효과

백서의 혈압에 미치는 星香正氣散의 효과를 관찰하기 위하여 星香正氣散을 0.01, 0.1, 1.0, 10.0mg/ml/kg의 농도별로 정맥에 투여한 후 혈압을 측정하였다. 대조군에 비해 星香正氣散 투여군에서는 유의한 혈

압의 변화를 관찰할 수 없었다(Table 1).

Table 1. Effect of SJ extract on mean arterial blood pressure in rats

SJ (mg/ml/kg, i.v.)	MABP (mmHg)	Percent
Control	92.19 ± 4.75	100.00 ± 0.05
0.01	91.50 ± 4.75	99.25 ± 0.05
0.1	90.71 ± 4.52	98.39 ± 0.05
1.0	94.94 ± 3.64	102.98 ± 0.04
10.0	97.70 ± 4.45	105.97 ± 0.05

The mean with standard error was obtained from 6 experiments.
* : Statistically significance compared with control group(*:p<0.05
** : p<0.01, ***:p<0.001).

SJ : Soumin Seonghyangjeongkisan

2. 少陰人 星香正氣散이 국소뇌혈류량에 미치는 효과

백서의 국소뇌혈류량에 미치는 星香正氣散의 효과를 관찰하기 위하여 星香正氣散을 0.01, 0.1, 1.0, 10.0mg/ml/kg의 농도별로 정맥에 투여한 후 국소뇌혈류량을 측정하였다. 정상백서의 국소뇌혈류량은 100.00 ± 0.06%이었으며, 0.1, 1.0, 10.0mg/ml/kg에서 각각 122.37 ± 0.06, 129.15 ± 0.04(p< 0.05), 138.01 ± 0.05%(p<0.01)로 국소뇌혈류량의 유의한 증가를 나타냈다(Table 2).

Table 2. Effect of SJ on regional cerebral blood flow in rats

SJ (mg/ml/kg, i.v.)	rCBF (AU)	Percent
Control	3.88 ± 0.24	100.00 ± 0.06
0.01	4.25 ± 0.13	109.63 ± 0.03
0.1	4.74 ± 0.29	122.37 ± 0.06*
1.0	5.01 ± 0.22	129.15 ± 0.04*
10.0	5.35 ± 0.24	138.01 ± 0.05**

Other legends are the same as Table 1.

3. Propranolol 前處置에 의한 少陰人 星香正氣散이 혈압에 미치는 효과

백서의 혈압에 미치는 星香正氣散의 효과를 구명하기 위하여 교감신경 β-수용체 차단제인 propranolol(3mg/kg, i.v.)을 前處置하고 星香正氣散을 0.01, 0.1, 1.0, 10.0mg/ml/kg의 농도별로 정맥에 투여한 후 혈압을 측정하였다. 대조군에 비해 星香正氣散 투여

군에서는 유의한 혈압의 변화를 관찰할 수 없었다(Table 3).

Table 3. Effect of pretreatment with propranolol on the SJ induced in mean arterial blood pressure in rats

SJ (mg/ml/kg, i.v.)	Control (%)	Propranolol (%)
Control	100.00 ± 0.05	100.00 ± 0.06
0.01	99.25 ± 0.05	107.30 ± 0.08
0.1	98.39 ± 0.05	112.01 ± 0.07
1.0	102.98 ± 0.04	115.88 ± 0.06
10.0	105.97 ± 0.05	114.17 ± 0.08

Other legends are the same as Table 1.

4. Propranolol 前處置에 의한 少陰人 星香正氣散이 국소뇌혈류량에 미치는 효과

백서의 국소뇌혈류량에 미치는 星香正氣散의 효과를 구명하기 위하여 교감신경 β-수용체 차단제인 propranolol(3mg/kg, i.v.)을 前處置하고 星香正氣散을 0.01, 0.1, 1.0, 10.0mg/ml/kg의 농도별로 정맥에 투여한 후 국소뇌혈류량을 측정하였다. 星香正氣散 투여시 propranolol로 前處置한 정상백서의 국소뇌혈류량은 100.00 ± 0.02%이었으며, 0.1, 1.0, 10.0mg/ml/kg에서 각각 98.33 ± 0.04, 99.27 ± 0.06(p<0.05), 98.85 ± 0.06%(p<0.01)로 前處置하지 않은 백서에 비해 국소뇌혈류량의 유의한 억제를 나타냈다(Table 4).

Table 4. Effect of pretreatment with propranolol on the SJ induced in regional cerebral blood flow in rats

SJ (mg/ml/kg, i.v.)	Control (%)	Propranolol (%)
Control	100.00 ± 0.06	100.00 ± 0.02
0.01	109.63 ± 0.03	91.38 ± 0.05
0.1	122.37 ± 0.06	98.33 ± 0.04*
1.0	129.15 ± 0.04	99.27 ± 0.06*
10.0	138.01 ± 0.05	98.85 ± 0.06**

Other legends are the same as Table 1.

5. Methylene blue 前處置에 의한 少陰人 星香正氣散이 혈압에 미치는 효과

백서의 혈압에 미치는 星香正氣散의 효과를 구명

하기 위하여 cyclic GMP의 생성효소인 guanylyl cyclase를 억제하는 methylene blue(10mg/kg, i.v.)를 前處置하고 星香正氣散을 0.01, 0.1, 1.0, 10.0mg/ml/kg의 농도별로 정맥에 투여한 후 혈압을 측정하였다. 대조군에 비해 星香正氣散 투여군에서는 유의한 혈압의 변화를 관찰할 수 없었다(Table 5).

Table 5. Effect of pretreatment with methylene blue on the SJ induced in mean arterial blood pressure in rats

SJ (mg/ml/kg, i.v.)	Control (%)	Methylene Blue (%)
Control	100.00±0.05	100.00±0.03
0.01	99.25±0.05	94.24±0.03
0.1	98.39±0.05	96.25±0.03
1.0	102.98±0.04	100.05±0.02
10.0	105.97±0.05	104.01±0.02

Other legends are the same as Table 1.

6. Methylene blue 前處置에 의한 少陰人 星香正氣散이 국소뇌혈류량에 미치는 효과

백서의 국소뇌혈류량에 미치는 星香正氣散의 효과를 구명하기 위하여 cyclic GMP의 생성효소인 guanylyl cyclase를 억제하는 methylene blue(10mg/kg, i.v.)를 前處置하고 星香正氣散을 0.01, 0.1, 1.0, 10.0 mg/ml/kg의 농도별로 정맥에 투여한 후 국소뇌혈류량을 측정하였다. 星香正氣散 투여시 methylene blue로 前處置한 정상백서의 국소뇌혈류량은 100.00±0.05%이었으며, 0.1, 1.0, 10.0mg/ml/kg에서 각각 108.45±0.04, 118.29±0.06, 121.98±0.06%(p<0.05)로 前處置하지 않은 백서에 비해 국소뇌혈류량의 유의한 억제를 나타냈다(Table 6).

Table 6. Effect of pretreatment with methylene blue on the SJ induced in regional cerebral blood flow in rats

SJ (mg/ml/kg, i.v.)	Control (%)	Methylene Blue (%)
Control	100.00±0.06	100.00±0.05
0.01	109.63±0.03	106.30±0.07
0.1	122.37±0.06	108.45±0.04*
1.0	129.15±0.04	118.29±0.06*
10.0	138.01±0.05	121.98±0.06*

Other legends are the same as Table 1.

7. 薑香이 혈압에 미치는 효과

백서의 혈압에 미치는 薑香의 효과를 관찰하기 위하여 0.01, 0.1, 1.0, 10.0mg/ml/kg의 농도별로 정맥에 투여한 후 혈압을 측정하였다. 대조군에 비해 薑香 투여군에서는 유의한 혈압의 변화를 관찰할 수 없었다(Table 7).

Table 7. Effect of *Herba Agastachis*(HA) extract on mean arterial blood pressure in rats

HA (mg/ml/kg, i.v.)	MABP (mmHg)	Percent
Control	88.91±2.92	100.00±0.03
0.01	93.06±3.20	104.67±0.03
0.1	95.53±3.75	107.45±0.04
1.0	94.02±2.92	105.75±0.03
10.0	96.35±3.38	108.37±0.04

Other legends are the same as Table 1.

8. 薑香이 국소뇌혈류량에 미치는 효과

백서의 국소뇌혈류량에 미치는 薑香의 효과를 관찰하기 위하여 0.01, 0.1, 1.0, 10.0mg/ml/kg의 농도별로 정맥에 투여한 후 국소뇌혈류량을 측정하였다. 대조군에 비해 薑香 투여군에서는 유의한 국소뇌혈류량의 변화를 관찰할 수 없었다(Table 8).

Table 8. Effect of *Herba Agastachis*(HA) on regional cerebral blood flow in rats

HA (mg/ml/kg, i.v.)	rCBF (AU)	Percent
Control	3.48±0.11	100.00±0.03
0.01	3.66±0.28	105.12±0.08
0.1	3.53±0.25	101.34±0.07
1.0	3.60±0.31	103.48±0.09
10.0	3.43±0.27	98.47±0.08

Other legends are the same as Table 1.

9. 蘇葉이 혈압에 미치는 효과

백서의 혈압에 미치는 蘇葉의 효과를 관찰하기 위하여 0.01, 0.1, 1.0, 10.0mg/ml/kg의 농도별로 정맥에 투여한 후 혈압을 측정하였다. 대조군에 비해 蘇葉 투여군에서는 유의한 혈압의 변화를 관찰할 수 없었다(Table 9).

Table 9. Effect of *Folium Perillae*(FP) extract on mean arterial blood pressure in rats

FP (mg/ml/kg, i.v.)	MABP (mmHg)	Percent
Control	98.17±6.00	100.00±0.06
0.01	97.22±6.03	99.04±0.06
0.1	99.85±6.62	101.71±0.07
1.0	98.97±6.12	100.82±0.06
10.0	97.41±5.86	99.23±0.06

Other legends are the same as Table 1.

10. 蘇葉이 국소뇌혈류량에 미치는 효과

백서의 국소뇌혈류량에 미치는 蘇葉의 효과를 관찰하기 위하여 0.01, 0.1, 1.0, 10.0mg/ml/kg의 농도별로 정맥에 투여한 후 국소뇌혈류량을 측정하였다. 정상백서의 국소뇌혈류량은 100.00±0.04%이었으며, 10.0mg/ml/kg에서 111.64±0.05%(p<0.05)로 국소뇌혈류량의 유의한 증가를 나타냈다(Table 10).

Table 10. Effect of *Folium Perillae*(FP) on regional cerebral blood flow in rats

FP (mg/ml/kg, i.v.)	rCBF (AU)	Percent
Control	3.41±0.04	100.00±0.04
0.01	3.37±0.23	98.97±0.07
0.1	3.41±0.19	100.01±0.06
1.0	3.59±0.14	105.39±0.04
10.0	3.81±0.18	111.64±0.05*

Other legends are the same as Table 1.

11. 蒼朮이 혈압에 미치는 효과

백서의 혈압에 미치는 蒼朮의 효과를 관찰하기 위하여 0.01, 0.1, 1.0, 10.0mg/ml/kg의 농도별로 정맥에 투여한 후 혈압을 측정하였다. 대조군에 비해 蒼朮 투여군에서는 혈압이 하강되는 경향을 보였다(Table 11).

Table 11. Effect of *Rhizoma Atractylodis*(RA) extract on mean arterial blood pressure in rats

RA (mg/ml/kg, i.v.)	MABP (mmHg)	Percent
Control	108.93±5.34	100.00±0.05
0.01	107.92±5.28	99.07±0.05
0.1	105.61±4.86	96.95±0.05
1.0	103.60±4.02	95.11±0.04
10.0	97.05±4.71	89.10±0.05

Other legends are the same as Table 1.

12. 蒼朮이 국소뇌혈류량에 미치는 효과

백서의 국소뇌혈류량에 미치는 蒼朮의 효과를 관찰하기 위하여 0.01, 0.1, 1.0, 10.0mg/ml/kg의 농도별로 정맥에 투여한 후 국소뇌혈류량을 측정하였다. 정상백서의 국소뇌혈류량은 100.00±0.05%이었으며, 10.0mg/ml/kg에서 121.20±0.06%(p<0.05)로 국소뇌혈류량의 유의한 증가를 나타냈다(Table 12).

Table 12. Effect of *Rhizoma Atractylodis*(RA) on regional cerebral blood flow in rats

RA (mg/ml/kg, i.v.)	rCBF (AU)	Percent
Control	3.68±0.20	100.00±0.05
0.01	3.71±0.17	100.85±0.05
0.1	3.70±0.12	100.57±0.03
1.0	3.81±0.13	103.56±0.04
10.0	4.46±0.27	121.20±0.06*

Other legend are the same as Table 1.

13. 大腹皮가 혈압에 미치는 효과

백서의 혈압에 미치는 大腹皮의 효과를 관찰하기 위하여 0.01, 0.1, 1.0, 10.0mg/ml/kg의 농도별로 정맥에 투여한 후 혈압을 측정하였다. 대조군에 비해 大腹皮 투여군에서는 혈압이 하강되는 경향을 보였다(Table 13).

Table 13. Effect of *Pericarpium Arecae*(PA) extract on mean arterial blood pressure in rats

PA (mg/ml/kg, i.v.)	MABP (mmHg)	Percent
Control	114.60±3.97	100.00±0.03
0.01	112.31±3.89	98.01±0.03
0.1	110.43±2.80	96.36±0.03
1.0	106.53±2.78	92.96±0.03
10.0	106.92±3.36	93.31±0.03

Other legends are the same as Table 1.

14. 大腹皮가 국소뇌혈류량에 미치는 효과

백서의 국소뇌혈류량에 미치는 大腹皮의 효과를 관찰하기 위하여 0.01, 0.1, 1.0, 10.0mg/ml/kg의 농도별로 정맥에 투여한 후 국소뇌혈류량을 측정하였다. 정상백서의 국소뇌혈류량은 100.00±0.03%이었으며,

0.1, 1.0, 10.0mg/ml/kg에서 각각 126.14 ± 0.08 , 125.52 ± 0.09 ($p < 0.05$), 143.02 ± 0.05 ($p < 0.01$)로 국소뇌혈류량의 유의한 증가를 나타냈다(Table 14).

Table 14. Effect of *Pericarpium Arecae*(PA) on regional cerebral blood flow in rats

PA (mg/ml/kg, i.v.)	rCBF (AU)	Percent
Control	4.03 ± 0.11	100.00 ± 0.03
0.01	4.71 ± 0.34	116.87 ± 0.07
0.1	5.08 ± 0.41	$126.14 \pm 0.08^*$
1.0	5.06 ± 0.44	$125.52 \pm 0.09^*$
10.0	5.76 ± 0.29	$143.02 \pm 0.05^{**}$

Other legends are the same as Table 1.

15. 南星이 혈압에 미치는 효과

백서의 혈압에 미치는 南星의 효과를 관찰하기 위하여 0.01, 0.1, 1.0, 10.0mg/ml/kg의 농도별로 정맥에 투여한 후 혈압을 측정하였다. 정상백서의 혈압은 $100.00 \pm 0.06\%$ 이었으며, 10.0mg/ml/kg에서 $87.84 \pm 0.04\%$ ($p < 0.05$)로 혈압의 유의한 하강을 나타냈다(Table 15).

Table 15. Effect of *Rhizoma Arisaematis*(RA) extract on mean arterial blood pressure in rats

RA (mg/ml/kg, i.v.)	MABP (mmHg)	Percent
Control	108.16 ± 6.36	100.00 ± 0.06
0.01	105.36 ± 5.16	97.41 ± 0.05
0.1	100.41 ± 4.47	92.83 ± 0.04
1.0	96.53 ± 4.37	89.24 ± 0.05
10.0	95.01 ± 4.31	$87.84 \pm 0.04^*$

Other legends are the same as Table 1.

16. 南星이 국소뇌혈류량에 미치는 효과

백서의 국소뇌혈류량에 미치는 南星의 효과를 관찰하기 위하여 0.01, 0.1, 1.0, 10.0mg/ml/kg의 농도별로 정맥에 투여한 후 국소뇌혈류량을 측정하였다. 정상백서의 국소뇌혈류량은 $100.00 \pm 0.03\%$ 이었으며, 1.0, 10.0mg/ml/kg에서 각각 120.50 ± 0.06 , $121.33 \pm 0.06\%$ ($p < 0.05$)로 국소뇌혈류량의 유의한 증가를 나타냈다(Table 16).

Table 16. Effect of *Rhizoma Arisaematis*(RA) on regional cerebral blood flow in rats

RA (mg/ml/kg, i.v.)	rCBF (AU)	Percent
Control	3.55 ± 0.11	100.00 ± 0.03
0.01	3.79 ± 0.28	106.77 ± 0.07
0.1	4.17 ± 0.38	117.46 ± 0.09
1.0	4.28 ± 0.30	$120.50 \pm 0.06^*$
10.0	4.31 ± 0.32	$121.33 \pm 0.06^*$

Other legends are the same as Table 1.

17. 木香이 혈압에 미치는 효과

백서의 혈압에 미치는 木香의 효과를 관찰하기 위하여 0.01, 0.1, 1.0, 10.0mg/ml/kg의 농도별로 정맥에 투여한 후 혈압을 측정하였다. 정상백서의 혈압은 $100.00 \pm 0.07\%$ 이었으며, 10.0mg/ml/kg에서 $85.51 \pm 0.06\%$ ($p < 0.05$)로 혈압의 유의한 하강을 나타냈다(Table 17).

Table 17. Effect of *Radix Saussurea*(RS) extract on mean arterial blood pressure in rats

RS (mg/ml/kg, i.v.)	MABP (mmHg)	Percent
Control	92.19 ± 6.07	100.00 ± 0.07
0.01	88.76 ± 5.19	96.28 ± 0.06
0.1	84.85 ± 5.30	92.04 ± 0.06
1.0	81.39 ± 5.68	88.29 ± 0.07
10.0	78.83 ± 4.73	$85.51 \pm 0.06^*$

Other legends are the same as Table 1.

18. 木香이 국소뇌혈류량에 미치는 효과

백서의 국소뇌혈류량에 미치는 木香의 효과를 관찰하기 위하여 0.01, 0.1, 1.0, 10.0mg/ml/kg의 농도별로 정맥에 투여한 후 국소뇌혈류량을 측정하였다. 정상백서의 국소뇌혈류량은 $100.00 \pm 0.05\%$ 이었으며, 0.01, 0.1mg/ml/kg에서 각각 90.11 ± 0.03 , $83.08 \pm 0.06\%$ ($p < 0.05$)로 국소뇌혈류량의 유의한 감소를 나타냈다(Table 18).

Table 18. Effect of *Radix Saussurea*(RS) on regional cerebral blood flow in rats

RS (mg/ml/kg, i.v.)	rCBF (AU)	Percent
Control	3.60±0.16	100.00±0.05
0.01	3.25±0.09	90.11±0.03*
0.1	2.99±0.18	83.08±0.06*
1.0	3.23±0.16	89.77±0.05
10.0	3.43±0.16	95.11±0.05

Other legends are the same as Table 1.

IV. 考 察

사상의학에서는 모든 질병의 원인이 四象人의 性情의 偏急에서 온다고 보고 뇌졸중의 원인도 성인 병적 차원에서 평소 체질적 섭생의 불균형에서 나오는 만성적 요인에서 그 원인을 찾고 있으며, 뇌졸중의 전구증에서 발병까지의 진행과정도 四象人의 體質의 差異가 크게 작용한다고 보고 있다¹⁵⁾.

過去 韓醫學에서는 『黃帝內經』 이래로 수 많은 문헌에서 뇌졸중 및 관련질환의 원인 및 치료에 대해 언급하였다. 『黃帝內經』을 비롯한 隋, 唐 및 宋代까지의 학자들은 주로 風寒과 虛를 중요한 원인으로 보았으며, 金元時代의 劉完素는 主火說을, 李東垣은 主氣說을, 朱震亨은 主濕痰說을 주장하는 등 학자와 시대에 따라 뇌졸중의 원인을 다르게 보았다¹⁶⁻²¹⁾.

뇌졸중에 관한 최근의 임상적인 통계를 살펴보면 少陰人 뇌졸중 환자는 太陰人, 少陽人에 비해 상대적으로 적은 수가 발병하는 것으로 나타나는데³⁾. 이는 少陰人의 수가 타 체질보다 상대적으로 적기 때문이기도 하지만 뇌졸중의 일차적 병리인 火, 熱의 상태가 少陰人보다는 太陰人, 少陽人의 병리에서 많이 나타나기 때문으로 생각된다.

少陰人 星香正氣散은 『東醫四象新編』¹⁰⁾에서 출현하는 처방으로 『東醫壽世保元』²²⁾의 薑香正氣散에 南星과 木香이 첨가된 것이다. 『東醫四象新編』에서는 少陰人 星香正氣散을 中風, 中氣, 痰厥, 食厥의 경우에 우선적으로 사용하고 후에 증상에 따라 치료한다고 하였다. 이는 과거의 星香正氣散에서 白芷, 白茯苓, 厚朴, 桔梗이 제거되고, 蒼朮, 靑皮, 桂皮, 乾薑, 益智仁이 추가된 처방인데 少陰人의 腎大

脾小한 臟腑의 특징에 적합하도록 약물을 가감하여 少陰人의 胃受寒寒病證에 맞게 적절히 변화시킨 것이다.

정상인의 뇌혈류 조절에는 많은 인자가 관여한다. 정상인에서의 뇌혈류는²³⁾ 50~60ml/100g /min이며, 左右 內頸動脈에서 各 1/3을, 椎骨基底動脈에서 나머지 1/3을 담당하게 된다. 뇌혈류량은 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$\text{뇌혈류량} = \frac{\text{동맥관류압}}{\text{뇌혈관저항}} = \frac{\text{평균동맥압} - \text{뇌정맥압}}{\text{뇌혈관저항}}$$

이 중에서 가장 중요한 요소는 외인적 요소인 동맥관류압 즉 혈압이다. 이는 심장 박출량과 말초혈관 저항에 의해 결정되는데 연수의 혈관운동중추에 의해 조절된다. 혈관운동중추는 음성 되먹이기 기전(negative feedback mechanism)에 의하여 조절되며, 혈압이 올라가면 억제시키는 작용을 한다. 뇌혈관 질환에서는 뇌의 자동조절 능력이 손상되므로 일시적인 저혈압이 발생하여도 보상 작용이 불충분하여 간헐적인 허혈성 뇌질환의 증상이 나타날 수 있다. 죽종성반이나 동맥경화증으로 혈관이 좁아지면 뇌혈류의 감소가 초래된다. 생화학적 요인으로는 혈중 이산화탄소 분압이 상승하면 뇌혈관이 확장되고 뇌혈류가 증가되며, 혈중 산소 분압은 이산화탄소와는 반대로 하강했을 경우에 뇌혈관이 확장되어 뇌혈류의 증가가 일어난다. 뇌혈류 변동의 내적인 요인으로는 뇌혈관 구경내의 압력이 변하더라도 자동적으로 일정한 압력을 유지하게 해주는 자동조절능력이 있다. 이는 독립적으로 작용하거나 뇌에서 분비되는 생화학 물질과 함께 작용한다.

뇌경색 또는 일과성 뇌허혈의 원인인 국소뇌혈류의 장애가 기능적인 신경학적 결손과 형태적 손상을 일으키기 위해서는 일정한 역치에 도달해야 한다²³⁻²⁵⁾. 그러므로 뇌세포가 괴사나 경색으로 발전해 나가는 동안 초기 재관류의 정도와 기간을 역치 이상으로 유지함으로써 신경학적 결손과 형태적 손상을 방지할 수 있다. 뇌허혈의 병태생리학적 과정은 뇌혈류량의 변화를 중심으로 3단계로 분류할 수 있다. 1단계는 초기관류부전의 상태가 나타났으나 국소부위의 조직이 산소 소모와 혈당 대사가 완전히 또는 상대적으로 보존되어 불완전한 상태이기는 하

나 완전히 회복될 수 있는 단계이며, 2단계는 국소 뇌혈류가 뇌조직의 감소된 대사요구량을 초과하는 단계이며, 3단계는 뇌허혈 손상의 마지막 단계로 영속적인 경색이 유지되는 단계로 대사량 감소와 뇌혈류량의 감소가 나타나는 단계이다. 뇌혈류의 장애로 인하여 뇌조직의 괴사를 일으킨 부위의 주변에는 뇌혈류가 15~20ml/100g/min로 유지되는 부위가 있다. 이 부위는 뇌기능이 저하되어 있기는 하지만 향후 뇌혈류량이 증가하면 뇌기능이 호전될 수 있는 곳이다.

뇌조직은 뇌혈류가 감소하면 그 기능이 저하되거나 정지되며 심한 뇌혈류의 장애가 지속되면 괴사가 초래된다. 뇌혈류 장애가 발생한 후 수 분내에 뇌혈류가 정상화되면 뇌조직의 괴사를 면하게 된다. 또한 명암선반영 지역은 시일이 경과한 후에라도 뇌혈류가 정상화되면 그 부위의 뇌기능은 호전될 수 있다.

뇌혈류장애로 일어나는 뇌허혈은 병변의 범위에 따라서 전체적인 허혈과 국부적인 허혈로 구분할 수 있다. 전체적인 허혈은 심장정지, shock 또는 저혈압에서 뇌로 가는 모든 혈류가 갑자기 감소 또는 정지할 때 일어난다. 이 때 발생하는 뇌경색의 범위와 정도는 뇌혈류장애의 시간, 측부혈행의 상태, 동맥경화의 정도, 환자의 연령 그리고 재관류가 일어나 효과적으로 이루어지는가에 따라 좌우된다²⁴⁾.

실험에 사용된 Laser-Doppler flowmeter(LDF)는 Doppler를 사용하여 laser waves로 적혈구 수를 측정하는 방법으로 flowmeter는 조직이나 혈관을 통과하는 적혈구 수를 읽은 다음 시간에 따른 그 평균치를 계산하여 혈류의 양을 전압으로 표시한다²⁶⁻²⁸⁾. 실험에서 사용되는 정상 범위에서의 LDF값은 laser, probe 및 출력 전압에 따라서 다르지만 여기에서 사용된 flowmeter는 He-Ne laser source이며, 출력 범위는 0~10V에서 반응을 나타낸다.

LDF는 tissue blood flow, 전기적 자극에 의한 뇌수막의 혈류량 증가, 신경외과에서의 두부 손상 환자의 혈압, 뇌압 및 국소뇌혈류량, 신경 자극에 의한 슬관절의 혈류량 변화, 삼차신경 자극에 의한 안면의 혈류량변화 등 다양한 실험에 응용되고 있다²⁹⁻³⁴⁾.

한의학 연구에서는 뇌경색 등의 뇌혈관 질환 환

자의 혈압, 뇌압 및 국소뇌혈류량을 측정하기 위해서 사용하고 있다. 또한 침 시술후 뇌혈류량의 변동을 측정한 실험도 보고되어 있다³⁵⁻³⁶⁾.

본 실험에서 사용한 propranolol(3mg/kg)은 교감신경계 β -수용체를 차단하는 약물이며, methylene blue(10mg/kg)도 혈관의 이완반응에 관여하는 cyclic GMP의 생성효소인 guanylyl cyclase에 대한 억제제이다. 본 실험은 少陰人 星香正氣散, 차단제, 억제제 및 구성약물들을 농도별로 정맥에 투여한 후 초래되는 국소뇌혈류량 및 혈압의 변화를 측정하는 것이다.

실험결과에서 少陰人 星香正氣散의 투여로 혈압에는 영향을 미치지 않았다.

少陰人 星香正氣散의 국소뇌혈류량 실험결과 대조군은 $100.00 \pm 0.06\%$ 이었으며, 少陰人 星香正氣散의 투여로 109.63 ± 0.03 , 122.37 ± 0.06 , 129.15 ± 0.04 , $138.01 \pm 0.05\%$ 로 국소뇌혈류량의 유의한 증가를 관찰할 수 있었다. 이에 대한 기전을 살펴보기 위하여 propranolol(3mg/kg)을 前處置한 후 少陰人 星香正氣散을 투여한 결과 91.38 ± 0.05 , 98.33 ± 0.04 , 99.27 ± 0.06 , $98.85 \pm 0.06\%$ 로 propranolol에 의해 少陰人 星香正氣散에 의한 국소뇌혈류량 증가가 차단되었으며, methylene blue(10mg/kg)를 前處置한 후 少陰人 星香正氣散을 투여한 결과 106.30 ± 0.07 , 108.45 ± 0.04 , 118.29 ± 0.06 , $121.98 \pm 0.06\%$ 로 methylene blue에 의해서도 少陰人 星香正氣散에 의한 국소뇌혈류량 증가가 억제되었다. 이 결과로 少陰人 星香正氣散이 국소뇌혈류량을 증가시키는 기전은 교감신경 β -수용체와 cyclic GMP의 생성효소인 guanylyl cyclase의 작용에 의한 것으로 생각해 볼 수 있다.

또한 少陰人 星香正氣散의 구성약물에 대한 혈압과 국소뇌혈류량의 작용을 살펴보는 것은 개개의 약재와 처방에 대한 상호작용을 관찰할 수 있으리라 생각되어 개별 약물에 대한 혈압 및 국소뇌혈류량에 대한 작용을 관찰하여 보았다.

구성약물중 국소뇌혈류량의 증가를 나타낸 약물은 蘇葉, 蒼朮, 大腹皮 및 南星이었으며, 蘇葉의 국소뇌혈류량은 98.97 ± 0.07 , 100.01 ± 0.06 , 105.39 ± 0.04 , $111.64 \pm 0.05\%$, 蒼朮의 국소뇌혈류량은 100.85 ± 0.05 , 100.57 ± 0.03 , 103.56 ± 0.04 , $121.20 \pm 0.06\%$, 大腹皮의 국소뇌혈류량은 116.87 ± 0.07 , 126.14 ± 0.08 , 125.52 ± 0.09 , $143.02 \pm 0.05\%$, 南星의 국소뇌혈류량

은 106.77 ± 0.07 , 117.46 ± 0.09 , 120.50 ± 0.06 , $121.33 \pm 0.06\%$ 로 大腹皮가 가장 많은 국소뇌혈류량의 증가를 보였다.

그리고 국소뇌혈류량의 유의한 감소를 보인 약물은 木香으로 대조군은 $100.00 \pm 0.05\%$ 이었으며, 농도의 변화에 따라 90.11 ± 0.03 , 83.08 ± 0.06 , 89.77 ± 0.05 , $95.11 \pm 0.05\%$ 로 국소뇌혈류량의 유의한 감소를 보였다.

少陰人 星香正氣散의 구성약물 모두가 국소뇌혈류량을 증가시키는 것이 아니라 어떤 약물은 반응을 나타내지 않으며 어떤 약물은 오히려 국소뇌혈류량을 감소시키는 반응을 보이는 것은 처방구성에 있어서 흥미로운 결과라고 할 수 있다. 향후 이에 대한 자세한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

뇌혈류량의 결정 인자로는 혈중 CO₂분압, pH, adenosine, K⁺ 등이 있다. 이 모든 인자들은 동맥관류압과 뇌혈관저항이라는 형태로 뇌혈류량을 결정짓는다. 뇌혈류량의 증가는 동맥관류압의 상승이나 뇌혈관저항의 하강에 의한 것이다.

뇌혈류량이 증가되는 일반적인 경우에는 혈압이 상승할 수 있다. 따라서 본 연구에서는 少陰人 星香正氣散이 백서의 혈압에 미치는 영향에 대한 실험을 함께 수행하였다. 그 결과 星香正氣散은 백서의 혈압에 유의한 변화를 나타내지 않았으며, propranolol과 methylene blue의 前處置에 의해서도 유의한 변화를 관찰할 수 없었다. 少陰人 星香正氣散이 국소뇌혈류량을 증가시키는 기전은 뇌혈관저항을 저하시키는 기전에 의한 것으로 생각해 볼 수 있다.

각각의 약재에서도 혈압의 변화를 관찰한 바 蒼朮과 大腹皮는 혈압하강의 경향을 나타냈으며, 南星은 97.41 ± 0.05 , 92.83 ± 0.04 , 89.24 ± 0.05 , $87.84 \pm 0.04\%$, 木香은 96.28 ± 0.06 , 92.04 ± 0.06 , 88.29 ± 0.07 , $85.51 \pm 0.06\%$ 로 혈압의 유의한 하강을 관찰할 수 있었다.

이상의 실험 결과를 살펴볼 때 少陰人 星香正氣散의 국소뇌혈류량의 증가는 교감신경 β-수용체와 cyclic GMP의 생성효소인 guanylyl cyclase의 작용에 의한 것으로 사료된다.

少陰人 星香正氣散이 다양한 기전을 나타내는 것은 少陰人 星香正氣散의 여러 가지 구성약물에 의한 상호작용으로 생각되며, 추후 少陰人 星香正氣

散 및 각각의 약물에 대한 기전의 구명 및 성분에 대한 연구가 별도로 필요하며, 이에 따른 유효성분에 대한 실험도 진행하여 기전을 구명해야 할 것으로 사료된다. 또한 본 실험에서 적용하기 어려웠던 체질별 특징에 따른 뇌졸중의 증상 연구와 체질병증 약리의 기본적인 토대위에서 보다 발전적인 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

V. 結 論

少陰人 星香正氣散이 백서의 혈압과 국소뇌혈류량에 미치는 효과를 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 少陰人 星香正氣散의 투여로 혈압의 유의한 변화는 없었으며, 국소뇌혈류량은 유의하게 증가되었다.
2. Propranolol을 前處置한 후 少陰人 星香正氣散 투여로 혈압의 유의한 변화는 없었으며 국소뇌혈류량 증가는 유의하게 억제되었다.
3. Methylene blue를 前處置한 후 少陰人 星香正氣散 투여로 혈압의 유의한 변화는 없었으며 국소뇌혈류량 증가는 유의하게 억제되었다.
5. 藿香, 蘇葉은 혈압에 영향을 미치지 않았으며, 蒼朮, 大腹皮, 南星, 木香은 혈압을 하강시켰다.
6. 薑香은 국소뇌혈류량에 영향을 미치지 않았다.
7. 蘇葉, 蒼朮, 大腹皮, 南星은 국소뇌혈류량을 유의하게 증가시켰다.
8. 木香은 국소뇌혈류량을 유의하게 감소시켰다.

이상의 실험 결과를 살펴보면 少陰人 星香正氣散은 국소뇌혈류량의 유의한 증가를 나타냈으며, 증가의 기전은 교감신경 β-수용체와 cyclic GMP의 생성효소인 guanylyl cyclase의 작용과 관련이 있는 것으로 생각된다.

參考文獻

1. 김영석 : 임상중풍학, 서원당, 서울, pp.303~335, 1997.
2. 서울대학교 의과대학 편 : 신경학원론, 서울대학교출판부, 서울, pp.526~527, 1998.

3. 최재영·박성식 : 사상의학적 증풍치험 157례에 대한 임상적 연구, 사상학회지 10(2) : 431~454, 1998.
4. 김진성 : 涼膈散火湯의 효능에 관한 실험적 연구, 사상학회지 1 : 113~125, 1989.
5. 윤병수 : 太陰人 淸肺瀉肝湯의 효능에 관한 실험적 연구, 사상학회지 2 : 135~148, 1990.
6. 홍성범·홍순용 : 少陽人에 응용되는 涼膈散火湯이 백서의 당뇨병에 미치는 영향, 사상학회지 3 : 201~217, 1991.
7. 김경요·한종현·홍순용 : 太陰人 남학생의 혈액변화에 대한 연구, 사상학회지 3 : 151~172, 1991.
8. 최용준·김경요·한종현·강성용 : 熱多寒少湯이 백서의 혈압 및 국소뇌혈류량에 미치는 영향, 사상학회지 10(1) : 285~294, 1998.
9. 윤희식·이호섭·김경요 : 太陰人 熱多寒少湯과 調胃續命湯이 자연발증 고혈압 백서의 혈압과 신장 기능에 미치는 영향, 사상학회지 10(2) : 565~588, 1998.
10. 원지상 : 증보 동의사상신편, 종합의원사, 서울, p.64, 1974.
11. 신민교 : 임상본초학, 영림출판사, 서울, pp.172~175, 195, 254, 260~261, 380~382, 387, 413~414, 519, 556, 624, 1988.
12. Bederson JB, et al : Rat middle cerebral artery occlusion : Evaluation of the model and development of a neurologic examination. Stroke 17(3) : 472~476, 1986.
13. Chen ST, Hsu CY, Hogan EL, Maricque H, Balentine JD : A model of focal ischemic stroke in the rat : reproducible extensive cortical infarction. Stroke 17(4) : 738~743, 1986.
14. Snedecor GH, Cochran WG : Statistical Methods, 6th ed. Ames. Iowa state Univ., 1967.
15. 송일병 : 사상의학적 증풍 관리의 임상적 연구, 사상학회지 8(2) : 117~130, 1996.
16. 馬元臺·張隱庵 譯 : 黃帝內經素問靈樞合編, 臺聯國風出版社, 臺北, (素問) p.291, (靈樞) p.199, 435, 445, 1973.
17. 이경섭·구본홍 : 竹瀝湯, 加味竹瀝湯이 고혈압 및 혈당에 미치는 영향, 경희한의대논문집 3 : 91~108, 1980.
18. 박종영·이경섭 : 祛風續命湯이 지질대사에 미치는 영향에 관한 연구, 경희한의대논문집 5 : 335~343, 1982.
19. 劉完素 : 劉河間三大書, 성보사, 서울, pp.281~282, 323, 1976.
20. 李東垣 : 東垣十種醫書, 대성문화사, 서울, p.636, 1983.
21. 朱震亨 : 丹溪心法(醫部全錄VI), 우광출판사, 香港, pp.7~29, 1976.
22. 홍순용, 이을호 : 사상의학원론, 행림출판, 서울, pp.229~230, 1995.
23. 곽용찬 : 도해뇌신경의과학, 제일의학사, 서울, p.343, 1992.
24. 대한신경외과학회 : 신경외과학, 진수출판사, 서울, pp.303~305, 1988.
25. 이문호 외 : 내과학(하), 학림사, 서울, pp.1825~1873, 1986.
26. Bonner RF, Nossal R : Principles of Laser-Doppler flowmetry. In : Laser-Doppler blood flowmetry. Shepherd AP, Öberg PA, eds. Boston : Kluwer Academic, pp.17~45, 1990.
27. Nilsson GE : Perimed's LDV flowmeter. In : Laser-Doppler blood flowmetry. Shepherd AP, Öberg PA, eds. Boston : Kluwer Academic, pp.57~72, 1990.
28. Shepherd AP : History of Laser-Doppler blood flowmeter. In : Laser-Doppler blood flowmetry. Shepherd AP, Öberg PA, eds. Boston : Kluwer Academic, pp.1~16, 1990.
29. Vongsavan N, Matthews B : Some aspect of the use of Laser-Doppler flow meters for recording tissue blood flow. Experimental Physiology 78 : 1~14, 1993.
30. Meiko K, Karl M, Matthias P, Robert FS : Increase of meningeal blood flow after electrical stimulation of rat dura mater encephali : mediation by calcitonin gene-related peptide. British Journal of Pharmacology 114 : 1397~1402, 1995.
31. Bolognese P, Miller JI, Heger IM, Milhorat TH :

- Laser-Doppler flowmetry in neurosurgery. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 5(3) : 151~158, 1993.
32. 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.
33. Khoshbaten A, Ferrell WR : Alteration in cat knee joint blood flow induced by electrical stimulation afferents and efferents. *Journal of Physiology* 430 : 77~80, 1990.
34. Jane EK, David TB, Connor HE, Brain SD : Trigeminal ganglion stimulation increases facial skin blood flow in the rat : a major role for calcitonin gene-related peptide. *Brain Research* 669 : 93~99, 1995.
35. 湯德安 : 巨刺對急性實驗性腦缺血家兔腦血流圖的影響, *중서의결합잡지* 8(8) : 481~482, 1988.
36. 蔣達樹 : 鍼刺對實驗性腦缺血猫腦血流量的影響, *중서의결합잡지* 3(4) : 238~240, 1988.