

## 천궁의 혈액순환과 항산화적 효과

박영철\*, 이선동<sup>1)</sup>, 허용<sup>2)</sup>, 김현수, 이인선

계명대학교 전통미생물자원개발 및 산업화연구소, 1) 삼지대학교 한의과대학, 2) 대구카톨릭대학교 산업보건학과

### Effects of Ligusticum Chuanxiang on blood circulation and oxidative stress

Yeong-Chul Park\*, Sun-Dong Lee<sup>1)</sup>, Yong Heo<sup>2)</sup>, Hyun-Soo Kim, In-Seon Lee

TMR Center, Keimyung University, 1000, Sindang-dong, Dalseo-Gu, Deagu 704-701, Korea. 1) College of Oriental Medicine in Sangji University, 660 Woosan-dong Wonju-si Kangwon-do 220-702 Korea, 2) Catholic University of Deagu, Keongsan-city, Keongsangbuk-do, Korea\*\*.

Ligusticum Chuanxiang and its components were reviewed in terms of pharmacodynamic mechanisms. Three components of about 40 chemical components in Chuanxiang tetramethylpyrazine, ferulinolol and Butylidenephthalide have mainly been studied for its pharmacodynamic mechanisms which are focused on the increase in blood flow and anti-oxidative stress. The mechanisms for the effects of Chuanxiang on the increase in blood flow can be summarized as four ways, 1) anti-coagulation 2) blocker of  $\beta_1$  adrenergic receptor 3) cellular control of  $Ca^{++}$  level 4) collagen synthesis. Chuanxiang also showed the effectiveness on free radical-induced injury. It seems that its effectiveness is also related to the mechanisms for the increase in blood flow.

**Key words:** Ligusticum Chuanxiang

\*: Corresponding Author: E-mail: detox35@hanmail.net

### 서론

천궁은 다년생인 Ligusticum Chuanxiang Hort (L. wallichii Franch., Umbelliferae)의 뿌리와 줄기 부분을 일컫는다. 천궁에서는 alkaloid인 tetramethylpyrazine (Lugustrazine :TMP), leucylphenylalanine anhydride와 perloyrine 등과 oily alkaloid인 ferulic acid, cnidilide, neocnidilide을 비롯하여 ferulinolol, Butylidenephthalide 등 40 여가지 성분이 분

리되었다 (Huang, 1993). 그러나 지금까지 천궁에 대한 연구는 주로 tetramethylpyrazine (Lugustrazine: TMP)을 중심으로 ferulinolol, Butylidenephthalide 등을 통해 이루어졌다. 이들 연구 결과에 의하면 TMP은 혈액순환을 개선하는 것으로 천궁이 한방에서 혈허 및 두통 치료를 위해 처방되었다는 것을 고려할 때 효능 측면에서 많은 것을 시사해 준다. 또한 TMP는 오늘날 암과 혈관성 질병 등 많은 질환의 원인이 되는 산화적 스트레스 (oxidative

stress)에 대한 방어 기전으로도 확인되었다. 본 논문은 지금까지 서양의학측면에서 이루어진 이러한 주요 2가지 효능에 대한 기전 측면과 앞으로 연구 방향에 대해 고찰하였다.

## 본 론

### 1) 천궁의 혈액순환에 대한 약리 기전

천궁의 혈액순환과 관련한 약리 기전은 현재까지 보고된 연구에 의하면 혈관확장(vasodilatation)의 유도과 혈관수축(vasoconstriction)의 저해 등 두 가지 측면으로 요약할 수 있다. 이에 관여하는 천궁의 성분은 tetramethylpyrazine (Lugustrazine: TMP)와 ferulic acid를 비롯하여 Butylidenephthalide (Bdph) 등으로서 이들을 통해 이루어졌다. 천궁의 혈액순환 촉진 기전은 TMP의 thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>)와 prostacyclin (PGI<sub>2</sub>)에 대한 작용으로 먼저 설명할 수 있다. TXA<sub>2</sub>는 prostaglandin의 일종으로 혈소판의 응집을 촉진할 뿐만 아니라 혈소판의 과립내 혈관수축물질들의 분비를 자극해서 손상부위의 혈류량을 감소시킨다. 반면에 PGI<sub>2</sub>는 내상피세포(endothelium)에서 분비되어 혈소판의 침착 및 응집을 저해하며 혈관이완을 촉진시키는 것으로 알려졌다 (Dusting et al., 1998). 천궁의 TMP는 TXA<sub>2</sub>와 PGI<sub>2</sub>의 양을 반영하는 TXB<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>의 대사체)를 감소시키며 6-ketp-PGF<sub>1</sub> (PGI<sub>2</sub>의 대사체) 증가를 유도하여 혈액순환 촉진의 기전을 설명하고 있다 (Shao et al., 1994; Liu, 1991; Liu, 1990; Wang et al., 1993; Hu et al., 1993; Feng et al., 1997; Pu et al., 1996; Cao et al., 1998; Zeng et al., 1998). 이러한 기전에 의한 혈액순환 촉진은 관상동맥의 저혈성-재관류 (ischemia-reperfusion), allergic 반응-유도성 기관지 경련 (bronchospasm)에 의한 혈액순환 장애,

glycerol-유도성 급성신부전 (acute renal failure), 자궁근 및 혈관이완 급성 뇌경색 (acute cerebral infarction), 문맥압항진증 (portal hypertension) 등에 응용되어 천궁의 효능이 확인되었다 (Feng et al., 1999; Shao et al., 1994; Hu et al., 1993; Wang et al., 1993; Hu et al., 1993; Liu, 1991; Chang et al., 1998).

특히 TXA<sub>2</sub>에 대한 저해는 약물에 의해 유도된 혈액순환 장애에 의한 급성신부전 (acute renal failure) 치료에도 효능이 증명되었다. Cyclosporine A는 renin-angiotensin 계의 활성 증가와 혈소판 응집을 유도할 뿐만 아니라 사구체 여과 (glomerular filtration: GFR) 및 renal plasma flow (RPF)을 저해하여 신장 독성을 유발한다 (Mathieson et al., 2000). 천궁 추출물의 사전 투여에 의하여 cyclosporine A에 의한 GFR과 RPF 감소가 현저히 개선되는 것으로 확인되었다 (Hu et al., 1993; Liu, 1992). 또한 일과성 허혈성 빈혈 (transient ischemic attack: TIA)을 보인 환자를 대상으로 천궁 추출물과 아스피린을 투여한 결과, 각각 개선 정도가 약 90%와 60%로 천궁의 약효가 우수한 것이 확인되었다 (Chen et al., 1992a; Chen et al., 1992b). 이는 뇌혈류의 증가, 경련성 동맥의 이완, 말초 동맥의 저항 감소, 혈액의 점성 측면에서 아스피린보다 우수한 효능으로 설명되고 있다. 또한 TMP가 cyclooxygenase 활성을 저해하여 TXB<sub>2</sub>, beta-thromboglobulin과 platelet factor IV 등 혈관수축성 항응고 물질의 생성을 감소시킴으로서 그 기전이 추정된다 (Wang et al., 1993; Peng et al., 1991). 천궁의 혈액순환은 adrenaline에 의한 폐부종(pulmonary edema)에도 적용이 되었다. 부종은 세포외 체액 용적 증가와 더불어 폐동맥압의 증가와 폐포의 투과성을 저해하게 되는데 TMP(120 mg/kg)에 의해 동맥압 저하와 더불어 폐포의 투과성도 증가되

있다 (Dai et al., 1993a; Dai et al., 1993b). 이는 부종현상의 완화와 혈관이완을 통한 혈액순환 촉진에 기인하는 것으로 사료된다.

이와 같이 천공의 혈액순환은 항응고성 물질의 활성저해와 더불어 혈전에 의한 울혈(stasis)을 제거하는 효능과 밀접한 관계가 있는 것으로 사료된다. 최근에는 TMP에 의한 혈소판의 응집의 저해가 분자생물학적 측면에서 그 기전이 확인되었다. 천공의 TMP는 혈소판의 nitric oxide synthase 발현을 촉진시킴으로써 nitric oxide (NO)의 생성을 유도하는데 NO는 gluanylyl cyclase 활성을 증가시켜 cGMP의 합성을 촉진시킨다 (Sheu et al., 2000; Tschudi et al., 1996; Adrie, 1996). 혈소판에서 증가된 cGMP는 혈소판의 침착 (adhesion)과 응집을 저해하여 항응고 작용을 유도하는 것으로 확인되었다. 특히 천공에 의한 NO의 활성은 혈액의 L-arginine으로 생성되기 때문에 L-arginine의 생체내 농도가 중요하다. 연구에 의하면 in vivo 상태에서 혈액내 낮은 농도의 TMP (10 microM)에도 불구하고 L-arginine의 농도가 150 microM일 때 폐동맥의 이완이 최대로 일어난다고 알려졌다 (Peng et al., 1997).

이와는 달리 천공의 아드레날린동작성 수용체 (adrenergic receptor)에 대한 작용이 최근 연구되고 있다. 아드레날린동작성 수용체는  $\alpha$ 와  $\beta$ 수용체로 구분되며  $\beta$ 수용체는 심장에 있는  $\beta_1$ 수용체와 혈관, 기관지, 소화관 평활근 등에 존재하는  $\beta_2$ 수용체로 세분된다.  $\alpha$ 수용체는 혈관수축에 관여하는 반면에  $\beta_1$ 수용체는 심박동 증가와 심근 수축력에 관여하며  $\beta_2$ 수용체는 혈관확장 및 여러 장기의 이완에 관여한다. 천공의 중요 성분중의 하나인 ferulinolol은 선택적으로  $\beta_1$ 수용체에 대한 blocker 역할과 동시에 부분적으로  $\beta_2$ 수용체에 대한 agonist의 역할을 하는 것으로 알려졌다 (Wu et al., 1998). 또한 심박동의 증가에 의한 tachycardia 증상을 저

해하는 것으로 확인되었으며 이는 심박동 증가에 의한 혈압을 줄이는 동시에 혈액의 흐름을 증가시키는 천공의 약리 작용으로 설명할 수 있다.

최근 혈관평활세포 (vascular smooth cell)에서 천공의  $Ca^{++}$  길항질 (antagonist)로서 혈액순환에 대한 연구도 천공의 약리 기전이 확인되고 있다 (Feng et al., 1999; Pang et al., 1996; Kwan, 1994; Kwan et al., 1990). 심혈관은 수축을 위해서 활동전압이 필요하다. 이를 위해서는  $Ca^{++}$ 의 세포질 내로의 유입과 세포내 저장소에서의 방출이 필수적이다. TMP가  $Ca^{++}$ 의 유입과 sarcoplasmic reticulum (SR)에서의 유출을 저해, 심근수축에 의한 관류장애를 방지하여 혈액의 흐름을 증가하는 것으로 설명되고 있다. 특히 TMP는 L-type  $Ca^{++}$  채널과 상호작용하면서 세포외액에서의  $Ca^{++}$  유입을 저해 또는 조절하는 것으로 알려졌다 (Kwan et al., 1994). 그러나 천공의 성분 중에서 Butylidenephthalide (Bdph)은 칼슘 채널을 통한 세포외액에서의 유입보다 세포내 칼슘 저장소에서 방출을 저해한다 (Ko et al., 1998). 또한 TMP에 의한 phosphodiesterase 활성의 저해에 의해  $Ca^{++}$ 의 세포내 농도가 조절되는 것으로 밝혀졌다 (Lin et al., 1993; Wu et al., 1989). Phosphodiesterase은 cAMP의 가수분해를 촉진시키는데 이의 불활성은 세포내 cAMP의 축적을 유도하여 sarcolemmal calcium channel의 phosphorylation를 촉매시킨다. 결과적으로 이러한 촉매 작용은 calcium pump의 활성화를 유도하여 세포내  $Ca^{++}$ 의 재흡수를 촉진시켜 평활세포 수축을 감소시키는 것으로 알려졌다 (Liu et al., 1994).

이외에도 천공에 의한 혈액순환과 관련한 기전은 collagen의 생성 저해로도 설명할 수 있다. 상처부위에서 collagen은 혈액응고의 여러 단계에서 필요한  $Ca^{++}$ 의 이동뿐만 아니라 혈소판의 응집과 혈관수축 물질인 serotonin을

증가시킨다. 또한 혈관동맥에서 collagen의 생성은 혈관 비후를 유도하여 혈액순환을 저해하게 된다 (Xu et al., 1995). 그러나 TMP는 collagen의 합성에 관여하는 procollagen gene aloha 1-I 과 1-III의 전사 (transcription)를 저해하여 천궁의 혈액순환 기전의 하나로 제시되었다 (Tang et al., 1995).

## 2) 천궁의 항산화적 효능 기전

연구에 의하면 천궁은 혈액순환 외에 산화적 스트레스에 대한 효능있다고 확인되었다 (Lin et al., 1997). 오늘날 독성물질에 의한 산화적 스트레스 (oxidative stress)는 체내 항산화적 물질과 산화적 물질의 불균형에 의해 지질, 단백질과 핵산 등의 산화로 많은 질병의 원인으로 설명되고 있다. TMP는 혈액순환에서 중요한 활성물질로서 작용하지만 항산화적 효능에서도 천궁의 주요 성분으로 확인되었다. 허혈성 저산소증후 reoxygenation은 xanthine oxidase의 활성을 증가시켜 superoxide anion의 생성에 의한 산화적 손상을 유발하는 것은 잘 알려진 사실이다 (Saugstad, 1996). 심폐유출 (cardiopulmonary bypass)을 가진 환자의 수술 동안에 TMP를 처리한 결과, 지질과산화 정도가 감소하였고 항산화적 효소인 SOD, GSH-Px 등의 활성이 현저히 증가하는 것으로 확인되었다 (Lin et al., 1997). 특히 뇌경색, ischemia-reperfusion과 LDL에 의해 유도된 혈관의 내상피 세포막의 산화적 손상에 대한 TMP의 효능은 미세혈관의 손상을 감소시키는 것으로 확인되었다 (Wu et al., 1994; Li et al., 1994; Zhang et al., 1994). 또한 hemorrhagic shock에 의해 감소된 SOD의 활성과 지질과산화 증가에 대해 TMP의 효능이 확인되었다 (Wang et al., 1997). 이러한 항산화적 효과는 항산화 효소의 증가로 설명이 가능하지만 TMP에 의한 직접적인 유해활성산소 특히 superoxide anion의 dismutation의 촉매를

유도함으로써 설명되기도 한다 (Zhang et al., 1994; Huang et al., 1994; Fan et al., 1994). 초기 동맥경화증(atherogenesis)에서 LDL (low density lipoprotein)의 산화는 중요한 병인으로 잘 알려졌다 (Aviram et al., 1996). LDL 산화는 대식세포에서 방출되는 유해활성 산소인 superoxide에 의해 이루어진다. TMP는 이러한 LDL에 의해 유발된 산화적 스트레스에 대한 지질과산화 정도에 유의한 차이가 없다는 연구 결과 또한 보고되었다 (Zhang et al., 1994). 특히 ischemia에 의한 산화적 스트레스에 의한 해마 (hippocampus)의 신경세포의 괴사에도 TMP의 항산화적 효능도 확인되었다 (Luo et al., 1994).

## 결론

이와 같이 천궁의 주요 약리 기전은 TMP의 혈관이완에 의한 혈액순환의 효능이 대표적으로 이해되고 있다. 이에 대한 주요 약리 기전은 4가지 측면 즉 1) TMP의 TXA<sub>2</sub>와 PGI<sub>2</sub> 조절을 통한 항응고 작용, 2) ferulic acid의 아드레날린동작성 수용체인  $\beta_1$ 수용체에 대한 선택적 blocker 역할, 3) Butylidenephthalide (Bdph)와 TMP에 의한 Ca<sup>++</sup>의 세포내 농도 조절, 4) TMP에 의한 collagen 생성 저해로 요약할 수 있다. 이러한 효능과 더불어 천궁이 함유한 다른 물질들에 의한 상승효과를 나타내는 경우도 다소 있으나 아직 그 연구는 상당히 미미한 편이다. 특히 천궁의 추출물이 한방에서 응용되는 점을 고려할 때 개개의 성분보다 추출물에 의한 약리 기전에 대한 연구 좀 더 필요할 것으로 사료된다.

혈액순환 외에 항산화적 효능 역시 TMP에 의해 확인되었다. 이러한 천궁의 항산화적 작용도 혈관의 산화적 손상을 줄일 수 있다는 측면에서 혈액순환의 효능의 일부로 해석할 수 있다. 특히 뇌경색, ischemia-reperfusion과 LDL

에 의해 유도된 혈관의 내상과 세포막의 산화적 손상에 대한 TMP의 효능은 미세혈관의 손상을 감소시키는 것은 위와 같은 사실을 잘 설명해준다고 할 수 있다. 그러나 산화적 스트레스가 오늘날 여러 질환의 원인으로 받아들여지고 있다는 사실을 고려한다면 앞으로 천궁의 항산화적 기능은 암, 노화를 비롯하여 기타 다른 질환과 관련하여 예방 및 치료에 대한 더 많은 연구가 필요하다. 이외에 고대 한의학 문헌에 따르면 항생제의 효능이 가진 것으로 알려졌다(Yem et al., 1994). 그러나 서양의학적인 연구에 의한 확인은 거의 이루어지지 않았다. 따라서 고대부터 확인된 천궁의 항생제 효능에 대한 서양의학적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

천궁의 이러한 효능에도 불구하고 비록 과학적 분석은 이루어지지 않았지만 천궁 투여에 의한 부작용에 대한 임상적 소견은 다수의 환자들이 후두부의 두통을 호소하는 것으로 알려졌다. 한약제에 대한 고대 문헌에 따르면 천궁의 독성은 상대적으로 약한 것으로 알려졌으나 연구결과에 의하면 추물물의 경우 LD50 65.9 ± 31.3 g/kg (i.p. in mice), 천궁의 약리 작용의 주요 성분인 TMP는 239 mg/kg (i.v.)으로 비교적 높다(Park et al., 1999). 비록 가역적이고 일시적인 현상으로 고려되나 천궁에 의한 두통의 부작용에 대한 원인의 기전에 대한 연구가 필요하다. 특히 투여 용량은 이러한 부작용과 밀접한 관계가 있기 때문에 사람에 따른 차별화된 투여와 용량에 대한 정보가 절실히 요망된다.

### 감사의 글

본 연구는 계명대학교 전통미생물자원개발 및 산업화 연구센터의 지원에 의한 것입니다.

### 참고문헌

1. Adrie C, Antiplatelet properties of nitrogen monoxide, Arch Mal Coeur Vaiss, 1996, 89(11 Suppl):1527-1532.
2. Aviram M, Rosenblat M, Etzioni A, Levy R, Activation of NADPH oxidase required for macrophage-mediated oxidation of low-density lipoprotein, Metabolism, 1996, 45(9):1069-79.
3. Cao W, Zeng Z, Zhu YJ, Luo W, Demura H, Naruse M, Shi Y, Effects of tetramethylpyrazine, a Chinese medicine, on plasma endothelin-1 levels during acute pulmonary hypoxia in anesthetized dogs, J Cardiovasc Pharmacol, 1998:31 Suppl 1:S456-9.
4. Chang FC, Huang YT, Lin HC, Hong CY, Lin JG, Chen KJ, Beneficial effects of combined terlipressin and tetramethylpyrazine administration on portal hypertensive rats. Can J Physiol Pharmacol, 1998, 77(8):618-624.
5. Chen DR, Clinical and experimental study of Ligusticum wallichii and aspirin in the treatment of transient ischemic attack, Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih, 1992a, 12(11):672-4, 645-6.
6. Chen DR, Comparative study of chuanxiong and dextran 40 in the treatment of acute cerebral infarction, Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih, 1992b, 12(2):71-3, 67.
7. Chen KJ, Chen K, Ischemic stroke treated with Ligusticum chuanxing, Clin Med J, 1992, 105(10):870-3.

8. Dai S, Xue Q, Sun R, Wang S, Li C, Wu Y, Si Q, Hu S, Hemodynamic and nonhemodynamic mechanisms of experimental pulmonary edema in rats and the effects of anisodamine and tetramethylpyrazine. Part 1: Survival rate, pulmonary index, pathological change and pulmonary vascular permeability, *Chin Med Sci J*, 1993, 8(2):72-6.
9. Dai S, Su S, Cao Y, Sun R, Fan Y, Zhang H, Si Q, Xue Q, Hemodynamic and nonhemodynamic mechanism of experimental pulmonary edema in rats and the effect of anisodamine and tetramethylpyrazine--electron microscopic observation and measurement of pulmonary arterial, pulmonary arterial wedge and systemic arterial pressure (part 2). *Chin Med Sci J*, 1993, 8(2):129-33.
10. Dusting GJ, Fennessy P, Yin ZL, Gurevich V, Nitric oxide in atherosclerosis: vascular protector or villain? *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl*, 1998, 25:S34-41.
11. Fan GH, Xiao CQ, Chen JM, Effects of ligustrazine on plasma lipid peroxidation, superoxide dismutase of the coronary heart disease, *Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih*, 1994, 14(1):26-7, 4-5.
12. Feng J, Liu R, Wu G, Tang S, Effects of tetramethylpyrazine on the release of PGI2 and TXA2 in the hypoxic isolated rat heart, *Mol Cell Biochem*, 1997, 167(1-2):153-8.
13. Feng J, Wu G, Tang S, The effects of tetramethylpyrazine on the incidence of arrhythmias and the release of PGI2 and TXA2 in the ischemic rat heart, *Planta Med*, 1999, 65(3):268-70.
14. Grisold M, Koppel H, Gasser R, First description of the effect of a non-sulfonylurea compound, tetramethylpyrazine, on coronary response to desoxyglucose-induced ischemia, *Acta Med Austriaca*, 1998, 25(1):16-20.
15. Huang JB, Liu XF, Chen SY, Effect of tetramethylpyrazine in inhibiting respiratory burst of polymorphonuclears and scavenging oxygen free radicals, 1994, 14(10):607-609.
16. Huang KC, The pharmacology of Chinese Herbs, CRC press, 1993, 84.
17. Huang YT, Chang FC, Chen KJ, Hong CY, Acute hemodynamic effects of tetramethylpyrazine and tetradrine on cirrhotic rats, 1999, 65(2):130-134.
18. Hu WL, Ma YJ, Effect of glycerol-induced acute renal failure in rabbit with *Ligusticum wallichii* on thromboxane B2, 6-keto-prostaglandin F1 alpha/thromboxane B2, *Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih*, 1993, 13(9):549-550, 518.
19. Ko WC, Charng CY, Sheu JR, Tzeng SH, Chen CM, Effect of butylidenephthalide on calcium mobilization in isolated rat aorta, *J Pharm Pharmacol*, 1998, 50(12):1365-1369.
20. Kwan CY, Plant-derived drugs acting

- intracellular  $Ca^{2+}$  mobilization in vascular smooth muscle: tetramethylpyrazine and tetrandrine, *Stem Cells*, 1994, 12(1):64-67.
21. Kwan CY, Daniel EE, Chen MC, Inhibition of vasoconstriction by tetramethylpyrazine: does it act by blocking the voltage-dependent  $Ca^{2+}$  channel? *J Cardiovasc Pharmacol*, 1990, 15(1):157-62.
22. Leung AW, Mo ZX, Zheng YS, Reproduction of cellular damage induced by cerebral ischemia in rats, *Neurochem Res*, 1991, 16(6):687-692.
23. Li YJ, Li YJ, Wu JX, Yu XJ, Yan YF, Protective effects of tetramethylpyrazine against damages of aortic endothelial cells elicited by low-density lipoproteins, 1994, 15(5):407-10.
24. Lin CI, Wu SL, Tao PL, Chen HM, Wei J, The role of cyclic AMP phosphodiesterase activity in the mechanism of action of tetramethylpyrazine on human and dog cardiac and coronary arterial tissues. *J Pharm Pharmacol*, 1993, 45(11):963-6.
25. Lin LN, Wang WT, Xu ZJ, Clinical study on ligustrazine in treating myocardial ischemia and reperfusion injury, *Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chieh*, 1997, 17(5):261-3.
26. Liu S, Effects of Ligusticum Wallichii on acute nephrotoxicity induced by cyclosporine A in rats, 1992, 72(6):345-347, 382.
27. Liu SY, Sylvester DM, Antiplatelet activity tetramethylpyrazine. *Thromb Res*, 1994, 1:75(1):51-62.
28. Liu Z, Effects of Ligusticum wallichii on the plasma levels of beta-thromboglobulin, platelet factor 4, thromboxane B2 and 6-keto-PGF $_{1\alpha}$  in patients with acute cerebral infarction, *Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih*, 1991, 11(12):711-713, 707.
29. Liu Z, Shi Y, Effects of Ligusticum wallichii on the plasma and CSF levels of dynorphin A1-13 in rabbits under acute experimental cerebral ischemia, *Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih*, 1990, 10(3):160-161, 163, 133.
30. Luo XX, Ogata H, Xu X, Ishitobi F, Protective effect of tetramethylpyrazine on ischemic neuronal damage in the gerbil hippocampus, *No To Shinkei*, 1994, 46(9):841-846.
31. Mathieson PW, Cyclosporin: nephro-protective as well as nephrotoxic? *Clin Exp Immunol*, 2000, 121(2):179-20.
32. Ozaki Y, Ma JP, Inhibitory effects of tetramethylpyrazine and ferulic acid on spontaneous movement of rat uterus in situ, *Chem Pharm Bull*, 1990, 38(6):1260-1263.
33. Pang PK, Shan JJ, Chiu KW, Tetramethylpyrazine, a calcium antagonist. *Planta Med*, 1996, 62(5):431-435.
34. Peng W, Duan SF, Effects of ligustrazine controlled release capsule in chronic pulmonary heart disease, *J tongji Med Univ*, 1991,

- 11(2):101-105.
35. Peng W, Hucks D, Prist RM, Kan YM, Ward JP, Ligustrazine-induced endothelium-dependent relaxation in pulmonary arteries via an NO-mediated and exogenous L-arginine-dependent mechanism, *Br J Pharmacol*, 1996, 119(5):1063-71.
  36. Pu Z, Zhu W, Jing Z, Zeng Z, Zuo W, Effects of tetramethyl pyrazine on coronary vasoconstriction induced by endothelin-1 in dogs, *Chung Kuo I Hsueh Ko Hsueh Yuan Hsueh Pao*, 1996, 18(2):133-7.
  37. Shao CR, Chen FM, Tang YX, Clinical and experimental study on Ligusticum wallichii mixture in preventing and treating brochinal asthma, *Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih*, 1994, 14(8):465-468.
  38. Saugstad OD, Mechanis of tissue injury by oxygen radicals: implications for neonatal disease, *Acta Paediatr*, 1996, 85(1):1-4.
  39. Sheu JR, Kan YC, Hung WC, Lin CH, Yen MH, The antiplatelet activity of tetranethylpyrazine is mediated through activation of NO synthase, *Life Sci*, 2000, 14:67(8):937-947.
  40. Tang LL, Wang LH, Zhang JH, Effects of tetramethylpyrazine on expression of collagen genes in primary cultured smooth muscle cells in rats, *Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih*, 1995, 15(11):666-8.
  41. Tschudi MR, Nitric oxide: the endogenous nitrate in the cardiovascular system, *Herz*, 1996, 21 Suppl 1:50-60.
  42. Wang SR, Guo ZQ, Liao JZ, Experimental study on effects of 18 kinds of chinese herbal medicine for synthesis of thromboxane A2 and PGI2, *Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih*, 1993, 13(3):167-70, 134.
  43. Wang XP, Xu JY, Yuan YZ, Therapeutic effects and mechanisms of tetramethylpyrazine on lung injury in acute haemorrhagic necrotizing pancreatitis in rats, *Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih*, 1993, 13(10):610-2, 581-2.
  44. Wang ZW, Gao SZ, Cheng BC, Observation of therapeutic effect by combined administration of *Salvia miltiorrhiza*, ligustrazine and *Panax notoginseng* on late hemorrhagic shock of rabbits. *Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih*, 1997, 17(5):292-4.
  45. Wu BN, Huang YC, Wu HM, Hong SJ, Chiang LC, Chen IJ, A highly selective beta1-adrenergic blocker with partial beta2-agonist activity derived from ferulic acid, an active component of *Ligusticum wallichii* Franch, *J Cardiovasc Pharmacol*, 1998, 31(5):750-7.
  46. Wu CC, Chiou WF, Yen MH, A possible mechanism of action of tetramethylpyrazine on vascular smooth muscle in rat aorta. *Eur J Pharmacol*, 1989, 10:169(2-3):189-95.
  47. Wu W, Qiu F, Experimental study on ischemia and reperfusion injury of rat



- liver and effects of ligustrazine and salvia compound, Chin Med Sci J, 1994, 9(3):162-166.
48. Xu Z, Wu K, Yan Y, Liu J, Liu B, Changes of collagen distribution in extrapulmonary arteries of hypoxia-induced pulmonary hypertensive rat, Chung Kuo I Hsueh Ko Hsueh Yuan Hsueh Pao, 1995, 17(3):167-71.
49. Zeng Z, Zhu W, Zhou X, Jin Z, Liu H, Chen X, Pan J, Demura H, Naruse M, Shi Y, Tetramethylpyrazine, a Chinese drug, blocks coronary vasoconstriction by endothelin-1 and decreases plasma endothelin-1 levels in experimetal animals. J Cardiovasc Pharmacol, 1998, 31 Suppl 1:S313-6.
50. Zhang JL, Shi ZX, Shi YT, Clinical study of naoxin sutong in the treatment of acute cerebral infarction, Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih, 1994, 14(8):478-81.
51. Zhang X, Wu W, Kuang P, Takemichi K, Kogo O, Hirobumi M, Yasaburo O, The effect of radix salviae miltiorrhizae composita and ligustrazine on lipid peroxidation in low density lipoprotein due to copper dichloride, J Tradit Chin Med, 1994, 14(4):292-7.
52. Zhang ZH, Yu SZ, Wang ZT, Zhao BL, Hou JW, Yang FJ, Xin WJ, Scavenging effects of tetramethypyrazine on active oxygen free radicals. Chung Kuo Yao Hsueh Pao, 1994, 15(3):229-31.