

혈관 긴장성 조절에 미치는 半夏白朮天麻湯의 효능

김윤태 · 채종구 · 김길현 · 신흥묵*

동국대학교 한의과대학 생리학교실

Effects of BanhabackchulChunma-tang on the Vascular Relaxation and its mechanism

Yon Tae Kim, Jong Koo Chae, Gil Whon Kim, Heung Mook Shin*

Department of Physiology, Dongguk University College of Oriental Medicine

Hypertension is not only a well-established cardiovascular risk factor but also increase the risk of atherosclerosis. Most studies conducted to investigate the effectiveness of treatment for cardiovascular disease such as hypertension have focused primarily on conventional drug and physiotherapeutic treatments. *BanhabackchulChunma-tang* (半夏白朮天麻湯; BCT) is popular herbal medicine used in clinic for the treatment of various symptoms of circulatory disorders and weakness of digestive system, including anorexia and nausea with vertigo, severe headache, vomiting and so on. However, the mechanisms underlying its efficacy are unknown. This study investigated the effects of BCT as an alternative medication on the contraction induced by phenylephrine and KCl in rat thoratic aorta. BCT revealed significant relaxation on phenylephrine-induced arterial contraction, but revealed noncompetitive effect on concentration responses of phenylephrine-induced contraction. Treatment of N-L^o-arginine methyl ester(L-NAME) and methylene blue(MB)(10⁻⁵M) reduced the relaxation of BCT. BCT also increased in vitro NO production. It suggest that the relaxation effect of BBT is related with NO pathway, because the effect of L-NAME and MB are due to inhibition of NO synthesis from endothelial cells. These results indicate that BCT would be effective in hypertension treatment and its mechanism of relaxation on arterial contraction is likely to be related with NO production, blocking of α -receptor and signal transduction after receptor activation

Key words : *BanhabackchulChunma-tang*(半夏白朮天麻湯), arterial contraction, L-NAME, methylene blue, NO.

서 론

심혈관계 질환의 중요한 위험인자인 고혈압은 한의학의 頭痛, 眩暈, 肝陽, 肝風, 嘔吐, 厥症의 범주에 해당되며, 그 원인은 風, 濕, 痰, 火, 虛가 위주가 되고, 원인에 따른 清熱瀉火, 祛風, 滋陰, 涼肝, 化痰, 補虛의 처방에 기초하여 처방을 하고 있다^{7,8,9}. 병리적으로 脾胃의 허약은 胃內停水와 水毒에 의한 痰飲을 발생시키고 痰飲은 血流의 장애를 초래하여 심혈관계질환의 병태에 관련되어 있다. 半夏白朮天麻湯은 足太陰의 痰厥頭痛을 목표로 한 방제로 脾胃內傷으로 인한 頭痛如裂, 身重如山, 惡心煩悶, 四肢厥冷, 嘔吐, 眩暈 증상에 처방한다^{1,2}. 특히 한의학의 심혈관계에 대한 생리에 기초하면 그 補虛, 化痰除濕 및 平肝瘧風의 효능은 風痰으로 인한 頭痛, 眩暈은 물론 심혈관계의 생리에 유익하게

작용하여 痰飲이 관여하는 혈류장애나 심혈관계 질환의 개선과 혈압강하의 효과가 기대되어, 최근 고혈압, 동맥경화 및 뇌혈관 질환의 예방과 치료에 이용하고 있다. 한편 半夏白朮天麻湯의 실험적 연구로는 鎮痛, 鎮靜 및 장관이완 효과가 보고된 바 있으나³, 아직까지 심혈관계 질환의 치료와 예방에의 활용에 대한 기초 자료로서 혈관의 긴장성 조절에 관한 연구는 보고되지 않았다. 만일 半夏白朮天麻湯이 심혈관계 질환의 개선에 관여한다면 그 혈관의 긴장성에 대한 효과의 연구가 필요하다.

따라서 본 연구에서는 Phenylephrine(PE)와 고 농도 KCl에 의한 수축혈관에 대한 半夏白朮天麻湯의 혈관 긴장성 조절과 그 이완효능의 기전을 관찰하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 재료

실험동물은 체중 300-350g의 雌性 Sprague-Dawley계 흰쥐

* 교신저자 : 신흥묵, 경북 경주시 석장동 707 동국대학교 한의과대학

E-mail : heungmuk@donguk.ac.kr, Tel : 054-770-2372

접수 : 2001/10/24 · 수정 : 2001/12/03 · 채택 : 2002/01/22

를 恒溫恒濕 장치가 부착된 사육장에서 고품사료와 아재를 충분히 공급하면서 2주일 이상 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였고, 실험에 사용한 半夏白朮天麻湯의 약재는 동국대학교 부속한방병원에서 구입하여 사용하였다. 半夏白朮天麻湯 1첩의 처방 내용과 분량은 다음과 같다.

Table 1. Prescription of BanhabackchuChenuma-tang

한약명	생약명	중량(g)
半夏	Pinelliae Rhizoma	5.6
陳皮	Citri Pericarpium	"
麥芽	Hordei Fructus Germinatus	"
白朮	Atractylodis Macrocephalae Rhizoma	3.75
神麩	Massa Medicata Fermentata	"
天麻	Gastrodiae Rhizoma	"
澤瀉	Alismatis Rhizoma	"
蒼朮	Atractylodis Rhizoma	1.875
人蔘	Ginseng Radix	"
黃芪	Astragali Radix	"
茯苓	Poria	"
乾薑	Zingiberis Siccatum Rhizoma	"
黃柏	Phellodendri Cortex	"
鈞鈞藤	Uncariae Ramulus et Uncus	3.75
합계		47.05

2. 방법

1) 한약 추출물의 제조 : 半夏白朮天麻湯 4첩 분량인 260g을 round flask에 넣고, 증류수 1,200ml을 가하여 가열 추출한 후 추출액을 여과지로 여과하고, rotary evaporator로 감압 농축한 후 동결 건조하여 36.1g의 분말을 얻었다.

2) 혈관절편의 제작 : 흰쥐를 chloroform으로 마취하여 실험시 키고 희생시킨 다음, 즉시 복강을 열고 흉부 대동맥을 적출하였다. 이들 조직을 혼합기체(95%O₂+5%CO₂)로 포화시킨 Krebs-Ringer bicarbonate 용액(NaCl 119.8, KCl 4.6, CaCl₂ 2.5, MgCl₂ 1.2, NaHCO₃ 25, KH₂PO₄ 1.2, glucose 10, mM, pH 7.4)에 넣고 실온에서 혈관주위의 결합조직과 지방을 제거하고 약 2mm 정도로 잘라 고리형태의 혈관절편을 제작하였다. 이렇게 만든 표본을 physiograph 장치에 연결하여 실험에 사용하였다.

3) 혈관수축 억제작용 측정

95%의 O₂와 5%의 CO₂를 혼합한 가스가 연속적으로 공급되고 37±0.5oC로 유지되는Krebs-Ringer bicarbonate 용액이 peristaltic pump를 통하여 4 ml/min의 속도로 흐르고 있는 organ bath(용량 1.5 ml)에 혈관절편을 현수하여 한쪽 끝은 organ bath의 저부에 고정시키고 다른쪽 끝은 근 수축변환기에 연결하여 등척성 수축(isometric contraction) 및 이완을 기록하였다. 미세장력 조절장치(Grass FT-03)를 이용하여 초기 장력을 1g 부하하고 1시간 이상 회복시킨 후 실험에 이용하였다. 혈관절편을 3×10⁻⁷M의 phenylephrine과 65.4mM KCl을 사용하여 최고 수축기에 이르렀을 때, 시료약물을 용량별로 투여하여 나타나는 반응을 physiograph(Grass 7, USA)로 연속 기록하였다.

4) Phenylephrine 농도별 혈관 수축반응에 대한 수축억제 작용 측정 : Phenylephrine(PE)의 농도를 0.01 μM로 부터 3 μM까지 증가시켰을 때 나타나는 수축반응에 대하여 半夏白朮天麻湯을 농도별(0.3mg/ml, 0.5mg/ml, 1.0mg/ml)로 처리하여 수축억제 효과

를 張등⁴⁾의 방법에 의하여 관찰하였다.

5) 혈관이완 작용에 대한 methylene blue 및 L-NAME의 영향
半夏白朮天麻湯의 혈관이완효능에 있어서 nitric oxide(NO)의 관련성을 조사하기 위하여 10⁻⁴M methylene blue(MB) 과 10⁻⁵M Lω-nitro-L-arginine (L-NAME) 을 전처리 한 후 半夏白朮天麻湯의 이완반응을 관찰하였다.

6) Nitric oxide의 측정

배양액에 축적된 NO의 농도는 Griess 法⁵⁾에 따라 ELISA microplate reader(Behring EL 311)로 흡광도를 측정하였다. 간단히 기술하면, 검액을 Griess 시약 (1% sulfanilamide, 0.1% naphthyl-ethylendiamine dihydrochloride, 2.5% H₃PO₄)으로 상온에서 각각 10분간 반응 시킨 후 분광광도계로 A570에서 흡광도를 측정하였다. NO의 농도는 sodium nitrite의 농도를 기준으로 작성한 표준곡선으로 환산하여 계산하였으며, 각 실험에서 기본 대조군은 세포 배양액을 사용하였다.

7) 세포독성 측정

세포에 대한 독성 실험은 Human Umbilical Vein Endothelial Cell(ECV304)을 24-well plate에 1×10⁴ cells/well이 되도록 cell을 심은 다음, 10% FBS-DMEM 배지로 37℃, 5% CO₂ 하에서 24시간 배양한 후 serum-free 배지로 半夏白朮天麻湯을 농도별로 첨가하여 다시 24시간 배양하여 세포 생존률을 MTT assay로 측정하였다⁶⁾. 즉 ECV304를 배양시킨 24-well plate에 MTT (methylthiazol-2-yl-2,5-diphenyl tetrazolium bromide)를 total volume의 10%가 되도록 넣고, 4시간 배양시킨 다음 그 후 최대한 의 배지를 제거한 뒤, DMSO를 50μl씩 넣고 10분간 shaking 한 다음, ELISA microplate reader(Behring EL 311)로 570 nm에서 흡광도를 측정하였다.

실험성적

1. Phenylephrine-유도 수축혈관에 대한 半夏白朮天麻湯의 이완 효과

3×10⁻⁷M의 Phenylephrine에 의한 수축혈관에 대하여 농도별 半夏白朮天麻湯의 이완효과를 관찰하였다. 半夏白朮天麻湯는 3×10⁻⁷M PE에 의한 0.79±0.23g(100%)의 수축에 대하여 0.1mg/ml에서 7.0±3.1%, 0.3mg/ml에서 15.1±4.5%, 0.5mg/ml에서 27.8±3.8%, 0.8mg/ml에서 51.2±4.5%, 1.0mg/ml에서 69.8±4.7%의 농도 의존적 이완을 나타내었다(Fig. 1).

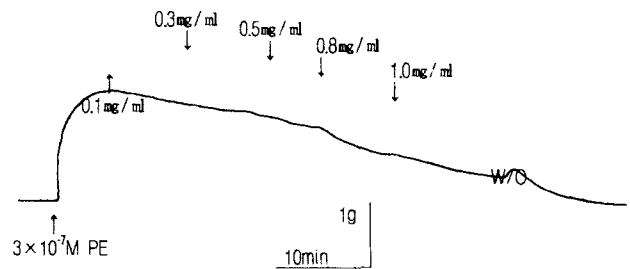


Fig 1A. Typical record of effect by BanhabackchuChenuma-tang (BCT) on the PE-induced contraction in the isolated rat thoratic aorta.

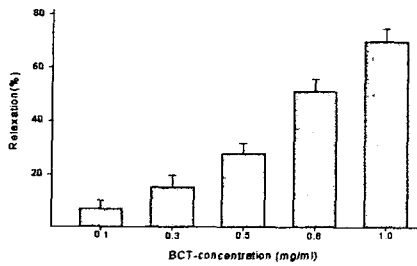


Fig. 1B. Effect of BanhabackChulcheunma-Tang(BCT) on the PE-induced contraction in rat thoracic aorta. Data are expressed as relative percentages of PE response. Results are expressed as mean \pm S.D (n=7).

2. KCl의 세포막 탈분극에 의한 半夏白朮天麻湯의 수축억제 작용

KCl의 세포막 탈분극에 의한 혈관수축에 대하여 半夏白朮天麻湯의 효과를 관찰한 결과, 半夏白朮天麻湯은 65.4mM KCl의 최대 수축에 대하여 0.1mg/ml, 0.3mg/ml 그리고 0.5mg/ml에서는 이완효과를 나타내지 않았으며 0.8mg/ml에서 7.8 \pm 2.2%, 1.0mg/ml에서 15.9 \pm 2.9%의 미미한 이완을 나타내었다.

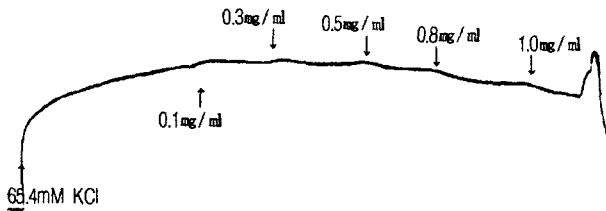


Fig 2A. Typical record of effect by BanhabackchulCheunma-Tang (BCT) on the KCl-induced contraction in the isolated rat thoracic aorta.

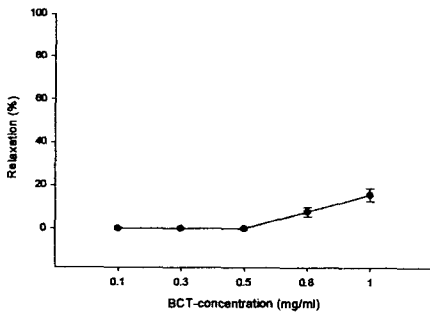


Fig. 2B. Effect of BanhabackChulcheunma-Tang(BCT) on the KCl (65.4mM)-induced contraction in rat thoracic aorta. Data are expressed as relative percentage of KCl response. Results are expressed as mean \pm S.D(n=5).

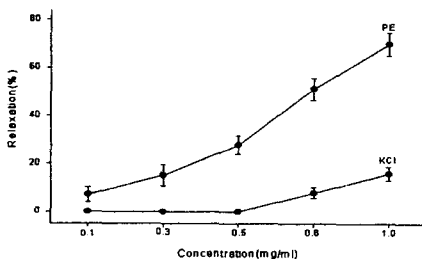


Fig. 2C. Comparison of dose-dependent relaxing effect of BanhabackchulChenuma-tang (BCT) on the PE-and KCl-induced contraction in rat thoracic aorta. Data are expressed as relative percentage of PE and KCl response, respectively. Each point represents the mean \pm S.D. of five experiments.

3. Phenylephrine의 농도변화에 따른 농도별 半夏白朮天麻湯의 이완효과

半夏白朮天麻湯의 혈관이완 효과가 半夏白朮天麻湯이 혈관 평활근의 α -adrenalin 수용체 차단제로서의 가능성을 조사하기 위하여 Phenylephrine(PE)의 농도에 따른 이완효과를 관찰하였다. 쥐의 흉부 대동맥은 PE의 농도에 의존하여 수축을 나타내었으며 3×10^{-7} M의 PE를 투여한 대조군이 100%의 수축을 보이고 있는데 비하여 半夏白朮天麻湯은 0.3mg/ml에서 85.8 \pm 14.2%, 0.5 mg/ml에서 77.0 \pm 7.6%, 1.0mg/ml에서 42.5 \pm 8.9%의 수축을 나타내었다.

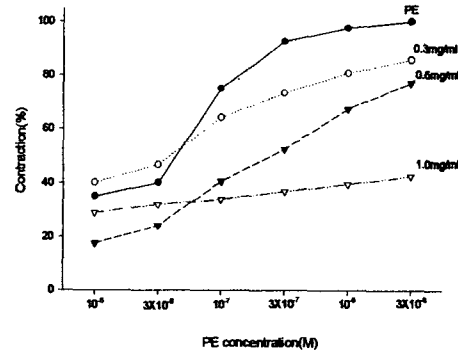


Fig. 3. Effect of BanhabackchulChenuma-tang(BCT) in dose of 0.5, 1.0 and 2.0mg on the PE-induced contraction in rat thoracic aorta. Data are expressed as relative percentage of the 3×10^{-7} M PE-induced contraction. Results are expressed as mean \pm S.D(n=6).

4. 半夏白朮天麻湯의 혈관이완 작용에 대한 methylene blue, L-NAME의 영향

半夏白朮天麻湯의 혈관이완 효능에 대한 nitric oxide(NO)의 관련성을 조사하기 위하여 methylene blue(MB)와 L-nitro-L-arginine(L-NAME)를 전처리 한 후, 그 이완반응을 관찰하였다. 半夏白朮天麻湯은 1.0mg/ml의 농도에서 Phenylephrine(PE)의 수축혈관에 대하여 94.18 \pm 3.8%의 이완효과를 나타내었으나, NO 억제제인 L-NAME와 cGMP의 차단제인 MB를 전 처리한 경우 각각 59.39 \pm 4.3%, 40 \pm 3.2%로 그 이완효과가 감소되었다(Fig. 4A, 4B).

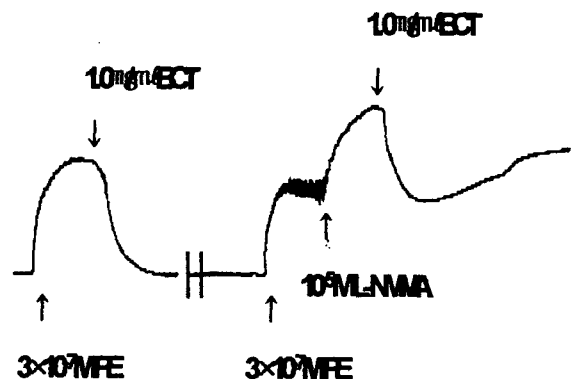


Fig. 4A. Effect of L-NAME(10^{-5} M) on the relaxation effect of BanhabackchulChenuma-tang(BCT) in PE-induced contraction of rat thoracic aortic. Each point represents mean \pm S.D of 4 experiments.

고찰

심혈관계 질환은 규칙적인 운동, 식이조절, 잘 조화된 생활 습관과 같은 정상적 예방이 100% 효과적이지 못하다는 연구결과가 말해주 듯이 이들 질환의 예방은 점점 어려워지고 있다. 나아가 심혈관계 장애에 의한 현대인의 사망률이 계속 증가추세에 있으며 이들 질환의 치료에 대한 대부분의 연구는 주로 서양의 약화에 집중되어 왔다. 그러나 최근 이들 질환에 대한 한의학의 치료와 예방에 관심이 증가하고 있다. 따라서 심혈관계 질환의 치료와 예방에 대한 한방치료 기술개발을 위하여 이들 질환에 처방되고 있는 한약의 고유한 효능과 작용기전에 대한 검증이 요구되고 있다. 심혈관계 질환의 중요한 위험인자인 고혈압은 한의학의 頭痛, 眩暈, 肝陽, 肝風, 嘔吐, 厥症의 범주에 해당되며, 그 원인은 風, 濕, 痰, 火, 虛가 위주가 되고, 원인에 따른 清熱瀉火, 祛風, 滋陰, 涼肝, 化痰, 補虛의 처방에 기초하여 처방을 하고 있다^{7,10}. 병리적으로 脾胃의 허약은 胃內停水와 水毒에 의한 痰飲을 발생시키고 痰飲은 血流의 장애를 초래하여 심혈관계질환의 병태에 관련되어 있는데, 半夏白朮天麻湯은 補虛, 化痰除濕 및 平肝癱風의 효능이 있어 風痰으로 인한 頭痛, 眩暈은 물론 심혈관계의 생리에 유익하게 작용하여 痰飲이 관여하는 혈류장애나 심혈관계 질환의 개선과 혈압강하의 효과가 기대된다.

이상의 적응증과 약리작용에 기초하여 半夏白朮天麻湯의 phenylephrine과 KCl에 의한 수축혈관에 미치는 이완효과와 그 기전을 관찰하였다. 半夏白朮天麻湯은 0.1mg/ml의 농도에서 65.09%, 0.3mg/ml의 농도에서 89.22%, 0.5mg/ml의 농도에서 89.22%, 1.0mg/ml의 농도에서 100%의 이완효과를 나타내어 phenylephrine에 의한 수축을 농도 의존적으로 유의하게 억제하였다. Ca²⁺은 세포 신호전달의 2차 메신저로서 inositol 1,4,5-trisphosphate(IP3)에 의한 endoplasmic reticulum으로부터의 유리뿐만 아니라, plasma membrane에 있는 Ca²⁺ channel을 통한 세포의 Ca²⁺의 유입은 세포내 Ca²⁺농도를 증가시킬 수 있다. 세포의 Ca²⁺의 유입은 전기적으로 흥분하기 쉬운 근육세포나 신경세포에 있어서 특히 중요한데, 세포막 탈분극(membrane depolarization)에 의하여 전압 의존성(voltage-gated) Ca²⁺ 통로(channel)가 열리고 이에 의한 세포질내 Ca²⁺ 농도의 증가는 근육의 수축을 유도한다¹¹. 半夏白朮天麻湯은 이러한 KCl의 세포막 탈분극에 의한 수축에 대하여 0.1mg/ml, 0.3mg/ml, 0.5mg/ml에서는 이완효과를 보이지 않았으며, 0.8mg/ml에서 15%, 1.0mg/ml에서 20% 정도의 미약한 이완을 나타내었다. 이는 그 혈관이완 효능이 전압의존성 Ca²⁺ 통로와는 관련이 없음을 시사한다. 半夏白朮天麻湯이 KCl의 세포막 탈분극에 의한 수축보다 phenylephrine에 의한 수축에 대하여 강한 이완작용을 나타내므로서 Ca²⁺ 길항작용보다는 α -adrenalin receptor 차단제로서의 가능성을 시사한다. 이에 phenylephrine의 농도별 수축에 의한 농도별 半夏白朮天麻湯의 이완효능을 측정된 결과 그 억제양상이 비경쟁적 길항작용을 보이므로서 그 이완의 기전은 α -receptor의 차단작용이외 다른 기전이 관여함을 시사하므로 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 한편 nitric oxide(NO)는 생리적으로 중요한 혈관이완 인자로서 soluble guanylyl

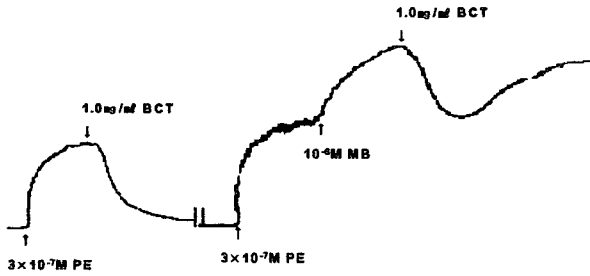


Fig. 4B. Effect of methylene blue($10^{-6}M$) on the relaxation effect of BanhabackchulChenuma-tang(BCT) in PE-induced contraction of rat thoracic aortic. Each point represents mean \pm S.D of 4 experiments.

5. 半夏白朮天麻湯이 NO 생성에 미치는 영향

半夏白朮天麻湯의 농도에 따른 NO 생성을 알아보기 위하여 Human Umbilical Vein Endothelial Cell(ECV304)에 半夏白朮天麻湯을 농도별(0, 0.5, 1, 5, 10, 15mg/ml)로 24시간 처리한 후 NO의 생성량을 측정하였다. 그 결과 농도별로 각각 1.6 ± 0.02 , 1.703 , 1.81 ± 0.06 , 2.3 ± 0.1 , 3.1 ± 0.08 , $3.8 \pm 0.2 \mu M$ 로 半夏白朮天麻湯은 농도의존적으로 NO의 생성을 증가시켜 10 μM , 15 μM 에서 각각 유의성($p < 0.01$, $p < 0.001$)을 보였다(Fig. 5).

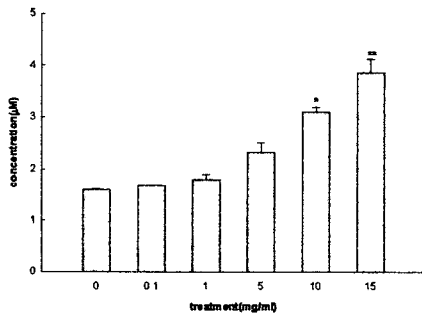


Fig. 5. Nitric Oxide formation by BanhabackchulChenuma-tang in Human Umbilical Vein Endothelial Cell(ECV304). The cells were treated with various concentrations of water extract of BanhabackchulChenuma-Tang. Values are mean \pm S.D(n=6). *, $p < 0.01$, **, $p < 0.001$ compared with control.

6. 半夏白朮天麻湯의 세포독성 측정

半夏白朮天麻湯의 세포독성 정도를 측정된 결과 Human Umbilical Vein Endothelial Cell(ECV304)에 대하여 0.1-5mg/ml에서 100%의 생존율을, 10, 15mg/ml에서는 99%의 생존율을 나타내었다(Fig. 6).

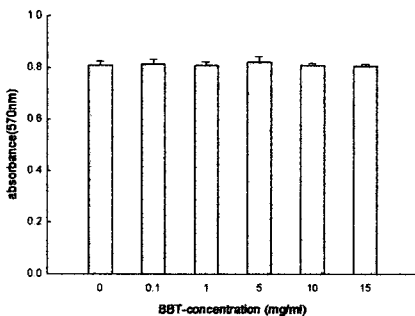


Fig. 6. Effects of BanhabackchulChenuma-tang on cell viability in the Human Umbilical Vein Endothelial Cell(ECV304). HUVEC were incubated in the presence of different concentration of BanhabackchulChenuma-Tang extract for 24hrs. Cell viability was measured by MTT assay as described in materials methods. Results are expressed as mean \pm S.D, n=3.

cyclase(sGC)를 활성화 시켜고 sGC의 활성화는 세포내 cGMP를 증가시킴으로써 혈관이완과 혈류를 조절하는 신호전달자로서 작용한다¹¹⁻¹³. 半夏白朮天麻湯의 혈관이완 효능이 NO의 분비와 관련성이 있는지를 규명하고자 NO의 합성을 억제하는 L-NAME¹⁴와 cGMP의 차단제인 methylen blue(MB)¹⁵를 전처리 한 후 半夏白朮天麻湯의 수축혈관에 대한 이완효능을 관찰하였다. 半夏白朮天麻湯은 L-NAME와 MB를 처리하지 않은 경우 PE의 수축혈관에 대하여 94.18±3.8%의 이완효과를 나타내었으며, L-NAME와 MB를 전 처리한 경우 각각 59.39±4.3%, 40±3.2%로 그 이완이 억제되었다. In vitro에서는 半夏白朮天麻湯은 5mg/ml의 농도까지 NO 생성에 대하여 유의한 영향을 미치지 않았으나, 농도 10 mg/ml, 15mg/ml에서는 유의한 증가가 인정되었다. 이는 半夏白朮天麻湯의 혈관 이완효능에 NO가 관여하고 있음을 시사한다.

이상의 실험적 결과로부터 半夏白朮天麻湯의脾胃 기능활성화를 통한 痰飲의 제거와 혈류의 개선작용은 수축혈관에 대한 일정한 이완효과가 있음을 확인할 수 있었다. 이러한 결과는 임상에서 半夏白朮天麻湯을 고혈압과 같은 심뇌혈관계 질환의 치료에 활용함이 유효함을 뒷받침하며, 그 이완의 기전은 전압의존성 Ca²⁺ 통로를 제외한 NO pathway, α -receptor 및 receptor 활성화 후 신호전달체계의 차단작용이 관련되어 있을 것으로 생각된다.

결 론

Phenylephrine과 KCl에 의한 수축혈관에 대한 半夏白朮天麻湯의 혈관 긴장성 조절에 미치는 효능을 관찰한 결과 다음의 결론을 얻었다. 半夏白朮天麻湯은 phenylephrine에 의한 혈관수축을 유의하게 억제하였으나 비강경적 길항작용을 보였으며, KCl의 탈분극에 의한 수축에 대하여는 유의한 이완효과를 나타내지 않았다. 半夏白朮天麻湯의 혈관이완 효능은 NO 억제제인 L-NAME와 cGMP의 차단제인 methylen blue의 전 처리에 의하여 억제되었다. 半夏白朮天麻湯은 10mg/ml 이상의 농도에서 Human Umbilical Vein Endothelial Cell(ECV304)에 있어서 NO의 생성을 유의하게 증가시켰다. 半夏白朮天麻湯은 Human Umbilical Vein Endothelial Cell(ECV304)의 세포생존율에 있어서 독성을 나타내지 않았다.

이상의 결과로부터 半夏白朮天麻湯은 혈관수축이 관여하는 혈류장애와 심뇌혈관계 질환에 있어서 혈압하강과 혈관저항의 개선에 유의할 것으로 생각된다. 그 수축혈관에 대한 이완효능의 기전은 NO pathway, α -receptor 및 receptor 활성화 후 신호전달체계의 차단작용에 기인한다고 생각된다.

참고문헌

1. 李東垣, 東垣醫集: 脾胃論, p.111, 北京, 人民衛生出版社, 1995.
2. 汪詒庵, 醫方集解, p 251, 台北, 旋風出版社, 中華民國66年.
3. 金洛雄, 宋一炳, 半夏白朮湯이 鎮痛, 鎮靜, 鎮痙 효과에 미치는 영향: 경희한의대논문집 7, 301-311, 1984.
4. Chang, K.C., Lim, J.K., and Park, C.W., Pharmacological evaluation of GS-389, a novel THI analog related to higenamine, on vascular smooth muscle, Life Sci. 51, 67, 1992.
5. Iyengar, R., Stuehr, D.J. and Marletta, M.A. Macrophage synthesis of nitrite, nitrate and N-nitrosamines: Precursors and role of the respiratory burst. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84, 6369-6373, 1987.
6. Carmichael, J., DeGraff, W.G., Gazdar, A.F., Minna, J.D. and Mitchell, J.B. Evaluation of a tetrazolium-based semiautomated colorimetric assay: Assessment of chemosensitivity testing. Cancer Res. 47, 936-942, 1987.
7. 鮑學全, 仝小林 主編, 疑難病中醫治療及研究, p.509, 北京, 人民衛生出版社, 1995.
8. 趙光勝, 高血壓, pp 123-125, 上海, 上海科學出版社, 1991.
9. 何紹奇, 現代中醫內科學, p 263-268, 北京, 中國醫學科學技術出版社, 1991.
10. 具本泓, 東醫心系內科學, pp 305-311, 서울, 書苑堂, 1985.
11. Cooper, G.M., The Cell: a molecular approach, pp 542-546, Washington D.C., ASM Press, U.S.A., 2000.
12. Ignarro, L.J., kadowitz, P., The pharmacological and physiological role of cyclic GMP in vascular smooth muscle relaxation. Ann Rev Pharmacol Toxicol., 25, 171-191, 1985.
13. Lincoln, T.M., Cornwell, T.L., Komalavilas, P., McMillanCrow, L.A., Boerth, N.J., The Nitric Oxide-Cyclic GMP Signaling System. In: M. Barany(ed) Biochemistry of smooth muscle Contraction, 257-268. Academic Press, San Diego, C.A., 1996.
14. Myer, P.R., Guerra, R.J., Harrison, D.G., Release of multiple endothelium-derived relaxing factors from porcine coronary arteries, J. Cardiovasc. Pharmacol, 20(3):392-400, 1992.
15. Ignarro, L.J., Biological actions and properties of endothelium-derived nitric oxide formed and released from artery and vein, Circ. Res., 65(1), 1-21, 1989.