

원 저

四物湯加味方이 백서의 좌우 중대뇌 동맥 폐쇄에 의한 腦虛血 손상의 회복에 미치는 효과

서창훈, 김영균, 권정남

동의대학교 한의과대학 심계내과학교실

Effects of *Samul-tang-gamibang* against Focal Cerebral Ischemic Damage by Middle Cerebral Artery Occlusion of Rats

Chang-Hoon Seo, Young-Kyun Kim, Jung-Nam Kwon

Dept. of Circulatory Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Dong-Eui University

Objectives : This research was performed to investigate effect of *Samul-tang-gamibang* against focal cerebral ischemic damage after middle cerebral artery occlusion(MCAO).

Methods : This research was used rats which were against focal cerebral ischemic damage by MCAO. It was used Zea Longa's theory and Belayev's methods to give rise to focal cerebral ischemic damage by MCAO. After 7days later, we drew out the brain and then had frozen and dyeing it and we had taken a picture to measure of the damaged area in each brain section. We determined the Neurological Index and tested the Foot-fault test and Roatated test to appraise the fall of motion ability result from cerebral ischemic damage.

Results : The results of the experiment are as follows.

1. *Samul-tang-gamibang* reduced infarct size of sample group compared to control group at 7 day after MCAO.
2. *Samul-tang-gamibang* reduced infarct volume of sample group compared to control group at 7 day after MCAO.
3. *Samul-tang-gamibang* reduced foot-fault index of sample group compared to control group at 5, 7 day after MCAO.

Conclusions : *Samul-tang-gamibang* has protective effects against ischemic brain damage and had significant reduced infarct size and infarct volume of Rt-MCAO.

Key Words: *Samul-tang-gamibang*, ischemic damage, middle cerebral artery occlusion(MCAO)

서 론

腦卒中은 세계적으로 3대 사망 원인 중에 하나이

며 意識障礙, 運動障礙, 言語障礙 등을 나타내는 질환이다. 특히 腦卒中은 복잡한 사회생활, 끊임없는 스트레스와 운동의 부족으로 30-40대의 젊은 층에서도 발병률이 증가하는 추세이다¹⁾.

腦卒中의 약 80%는 허혈성 뇌경색이 차지한다. 뇌 조직은 재생되지 않으므로 경색이나 출혈이 있었던 부위는 섬유교증 반흔(fibrogliotic scar)을 남긴다. 그러므로 뇌졸중의 가장 효과적인 치료는 예방이며, 발

· 접수 : 2003년 9월 23일 · 논문심사 : 2003년 11월 3일
· 채택 : 2003년 12월 10일
· 교신저자 : 권정남, 부산광역시 부산진구 양정 2동 산 45-1
동의대학교 부속 한방병원 한방 2내과
(Tel: 051-850-8622, Fax: 051-867-5162, E-mail:
jnkwon@denc.or.kr)

병 초기의 뇌 조직 손상을 최대한 줄이는 것이 가장 효과적인 대처 방법이다²⁾.

韓醫學에서는 중풍 전조증에 대한 예방과 급성기의 치료, 후유증에 대한 치료를 모두 중시하였고 의식 장애, 운동 장애, 언어 장애에 대한 많은 치료법이 연구되었다. 특히 운동 장애에 대한 치료와 재활은 腦卒中 환자의 주된 치료 목표이다³⁾.

四物湯은 陳⁴⁾의 《太平惠民和劑局方》에 최초로 기록된 이후 補血, 行血, 調血하는 기본적인 처방으로 많이 활용되었으며 특히 朱⁵⁾는 四物湯에 白芥子, 桃仁, 紅花, 竹瀝, 生薑汁을 加味하여 左側 不遂의 處方으로 활용하였다.

조 등^{6,12)}이 白鼠의 중대뇌 동맥 폐쇄를 이용한 腦虛血 損傷時 약물이 뇌의 기능 회복에 미치는 영향에 대한 보고는 있었으나 좌뇌와 우뇌의 비교에 의한 좌우반신불수의 기능회복에 관한 연구는 報告된 바 없었다. 이에 저자는 중대뇌 동맥 폐쇄로 뇌허혈 손상을 일으킨 白鼠에 四物湯加味方을 경구 투여하여 뇌허혈 손상면적과 뇌허혈 부위체적 등의 비교를 통하여 유의성 있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 실험동물

실험동물은 대한실험동물센터에서 구입한 체중 180g 전후의 Sprague-Dawley 계 백서를 사용하였다. 물과 펠렛 사료(제일사료 주식회사, 대전)는 자유롭게 먹도록 하였으며, 사육실 내의 온도는 21~24℃, 습도는 40~60%로 유지하였고 낮과 밤의 주기는 각각 12시간으로 하였다. 실험실 환경에 2주간 적응시킨 후 사용하였으며 실험할 때의 흰쥐 체중은 250~300g 이었다.

2. 약물의 조제 및 투여

실험에 사용된 四物湯加味方은 東醫寶鑑¹³⁾에 수록된 것을 기준으로 하였으며, 동의대학교 부속한방병원 약재과에서 구입하여 사용하였다. 처방내용과 1침

분량은 다음과 같다(Table 1). 위 약재는 5,000ml의 round flask 에 10침 분량 약재 360g을 3,280ml의 증류수에 넣어 관류 냉각장치에서 2시간 동안 가열, 煎湯하여 추출한 용액을 rotary evaporator에서 감압 농축한 후 동결건조 시켜 추출물 84.5g을 얻었다.

약물의 투여는 실험동물의 체중 100g 당 四物湯加味方 140.89mg을 1ml의 물에 녹여, 중대뇌동맥 폐쇄 1일째에는 1시간과 4시간 후에 경구투여 하였으며, 이후 7일째 희생시까지 매일 1회 경구투여 하였다.

3. 뇌허혈 손상 유발

중대뇌동맥 폐쇄에 의한 腦虛血 손상 유발은 Zea Longa¹⁴⁾등의 혈관내봉합사삽입술을 채택하였다. 수술의 모든 과정은 그 방법을 따랐으며, 보다 광범위하고 일정한 뇌허혈 유발을 위해 Belayev¹⁵⁾등이 사용한 poly-L-lysine 코팅법과 영구폐쇄방법을 시행하였다.

수술과정을 약술하면 다음과 같다. 마취는 체중 250~300g 사이의 건강한 Sprague-Dawley계 흰쥐를 처음에 질소와 산소의 혼합가스(질소 70%, 산소 30%)에 포함된 5% isoflurane으로 유도하고 그 후에는 1.5% isoflurane으로 계속 유지시켰다. 마취 후 수술용 현미경 (Carl Zeiss, Zeiss, Germany)하에서 먼저 전경부의 근육을 정리하여 혈관을 노출시킨 후 외경동맥과 총경동맥을 잘 정리하였다. 후두동맥과 상갑상동맥을 electric coagulator (Ellman, Dento-Surg 90 FFP, USA)를 사용하여 절단하였다. 외경동맥의 원위부는 결찰하고, 수술실 (5-0 silk suture)로 고정고리틀 두 개 만들어 놓은 후, 내경동맥과 총경동맥은 수술

Table 1. Contents of Samul-tang-gamibang.

Herb	Scientific Name	Dose(g)
熟地黃	<i>Rehmanniae Radix Preparat</i>	5.0 g
白芍藥	<i>Paeoniae Radix Alba</i>	5.0 g
當歸	<i>Angelicae gigantis Radix</i>	5.0 g
川芎	<i>Cnidii Rhizoma</i>	5.0 g
桃仁	<i>Persicae Semen</i>	4.0 g
紅花	<i>Carthami Flos</i>	4.0 g
白芥子	<i>Semen Sinapis</i>	4.0 g
竹瀝	<i>Bambusae caulis in Liquamen</i>	3.0 g
薑汁	<i>Zingiberis Rhizoma Recens</i>	1.0 g
Total amount		36.0 g

$$\text{Total Infarct Volume (mm}^3\text{)} = \frac{\sum \text{area(mm}^2\text{) per side}}{\text{No. of sides analyzed}} \times 12\text{mm(Max. extent of infarct)}$$

실 (3-0 silk suture)과 artery clamp (microvascular clip)를 사용하여 혈행을 완전 차단하였다. 미세수술가위 (Microdissecting Spring Scissor)로 외경동맥의 혈관벽을 약간 절개 후 poly-L-lysine 용액 (SIGMA Diagnostics, P8920, 0.1% w/v in water)으로 코팅한 봉합사 (4-0 nylon suture, Ethilon, Brazil)를 18-20mm 정도 삽입하였다. 삽입 후 내경동맥과 총경동맥을 다시 관류시키고, 외경동맥의 원위부를 절단하였다. 전경부의 피부를 봉합, 소독하고 마취에서 깨어난 후 자유롭게 움직이게 하였다.

실험군은 왼쪽 중대뇌 동맥을 폐쇄한 대조군(Lt-MCAO, n=6), 왼쪽 중대뇌 동맥 폐쇄 후 四物湯加味方 투여군(Lt-MCAO+Sample, n=6), 오른쪽 중대뇌 동맥을 폐쇄한 대조군(Rt-MCAO, n=6), 오른쪽 중대뇌 동맥 폐쇄 후 四物湯加味方 투여군(Rt-MCAO+Sample, n=6), 혈관 내 봉합사 삽입과정을 제외한 수술을 시행한 왼쪽 sham군(Lt-Sham, n=6) 및 오른쪽 sham군(Rt-Sham, n=6) 총 6개 군으로 나누어 시행하였다.

4. 뇌허혈 손상의 해부조직학적 평가

뇌허혈 유발 7일 후 실험동물에 pentobarbital(50 mg/kg, 중외제약)을 복강 주사하여 마취한 후 개흉한 다음, 우심이를 절개하여 needle(No.18)을 좌심실로 주입한 후 0.05 M PBS를 심장에 관류시키고, 이어서 0.1 M phosphate buffer에 녹인 pH 7.4의 4% formalin 고정액으로 관류시켰다. 곧 뇌를 적출한 후 rat brain matrix(ASI, U.S.A)를 이용하여 2mm 두께의 뇌절편을 만들었다. 그 후 gerbil의 뇌부분을 떼어내어 2시간 동안 0.1M phosphate buffered formalin 고정액에 postfixation 시킨 다음, 20% sucrose에 담가 4℃에서 하룻밤 동안 고정시켰다. 고정시킨 뇌는 -40℃ dry ice-isopentane 용액으로 즉시 동결시킨 후 -70℃의 deepfreeze에 보관하였다. 동결된 뇌를 Frigocut

(Leica, model 2800, USA)을 사용하여 40μm 두께의 절편으로 관상 절단하여 조직 보존액에 담근 후, rat brain atlas¹⁶⁾의 interaural distance에 따라 2mm 간격으로 slide glass에 붙인 후, Hematoxylin-Eosin 염색(HE stain)하였다. 염색이 끝난 각각의 뇌절편은 camera(Nikon, Japan)로 사진촬영을 한 후 scanner(Epson, GT-9500, Japan)로 scan하여 컴퓨터(Macintosh, Power PC G3, USA)에 입력한 다음 영상 분석용 "NIH Image" software(NIH, Ver. 1.66, USA)를 사용하여 각 뇌절편에서 腦虛血 손상 면적을 측정하였다. 腦虛血 손상 면적 (A)은 부종에 의하여 손상 면적이 늘어난 것을 보정하기 위하여, 먼저 정상 측 대뇌반구의 면적 (B)을 측정하고 손상 측 대뇌반구 정상조직 면적 (C)을 측정한 다음 정상 측 대뇌반구 면적에서 손상 측 대뇌반구의 정상조직 면적을 감하는 방법 (A=B-C)으로 계산하였다. 총 腦虛血 손상 체적은 아래 식과 같이 계산하였다.

5. 腦虛血 손상의 행동생리학적 평가

腦虛血에 따른 운동 기능 실조를 평가하기 위해 다양한 항목의 운동기능 검사 지표들을 이용하여 四物湯加味方の 뇌허혈 후유기 7일까지의 운동 기능 실조에 대한 조합으로 neurological index를 결정하였으며, 이외 foot-fault test 및 rotarod test를 시행하였다. Neurological index의 평가항목으로는 torso twisting, visual limb stretching, resistance to lateral push, resistance to back push, dorsal limb reflex, proprioceptive dorsal limb reflex, chin tactile reflex의 7가지를 조합하여 총 14점으로 합산하였다(Table 2). 상기의 운동기능평가방법을 약술하면 다음과 같다.

1) Neurological Score¹⁷⁻²⁰⁾

(1) Torso twisting

실험동물의 비대칭 행동을 측정하는 test로, 꼬리를 잡고 plexiglas box의 바닥에서 1 inch 되게 든다. 30초

Table 2. Neurological Evaluation after Middle Cerebral Artery Occlusion.

Test	Grade	Description
Torso twisting	0	No signs
	1	Moderate
	2	Severe
Visual limb stretching	0	Immediately
Dorsal limb tactile	1	Delayed
Proprioceptive Dorsal limb	2	No signs
Chin tactile	0	Equal resistance
Resistance lateral push	1	Weaken resistance
Resistance back push	2	No resistance

의 실험기간동안, 10° 이상의 각도로 우측 또는 좌측으로 움직인 정도를 보고 twisting 이 없으면 0점, 한쪽 발을 펴지 못하거나 30도 미만의 각도로 몸이 휘면 1점을, 심하면 2점을 준다. 실험동물들은 다음 test 이전에 수직상태로 되돌아 와야 하며, 정상적인 동물들은 각자 좋아하는 방향으로 swing 하기는 하나, 편측으로 향하는 행동을 보이지는 않는다.

(2) Visual limb stretching

실험자는 쥐를 컵 모양으로 쥐고 앞발을 자유롭게 움직일 수 있도록 한 후 테이블상 30cm 높이에서 쥐를 기울여 테이블 윗면을 향해 천천히 내리게 한다. 이때 정상 쥐는 테이블 윗면에 대한 시각정보를 획득한 후 양 앞발을 동시에 뻗게 되나 손상 쥐는 편측에 문제가 일어난다. 양 앞발을 비교하여 동시에 뻗게 되면 0점, 지연될 경우 1점, 뻗지 못할 경우 2점을 주게된다.

(3) Resistance to lateral push

쥐를 테이블 위에 올려놓고 어깨 뒷부분에서 테이블의 끝부분을 향해 옆으로 밀어줄 때 저항하는 세기를 측정하여 왼쪽과 오른쪽의 저항의 세기가 같으면 0점, 약하면, 1점, 심하면서 앞발이 테이블 아래로 떨어진 후 들어올리지 못할 경우 2점을 주었다.

(4) Resistance to back push

쥐를 테이블 위에 올려놓고 양 어깨 뒷부분에 엄지와 검지 손을 넣고 테이블이 끝나는 부분을 향해 뒤에서 앞으로 밀어줄 때 저항하는 세기를 측정하여 왼쪽과 오른쪽의 저항의 세기가 같으면 0점, 약하면,

1점, 더 약하면서 앞발이 테이블 아래로 떨어진 후 들어올리지 못할 경우 2점을 주었다.

(5) Dorsal limb reflex

쥐의 머리를 테이블을 기준으로 위쪽 45° 기울인 후, 한쪽 앞발이 자유롭게 움직이게 한다. 쥐를 테이블의 edge를 향해 가져간 후, 앞발이 가볍게 닿도록 한다. 접촉은 앞발의 등쪽(dorsal) 표면에 대해서 행해져야 한다. 정상인 경우에는 앞발을 즉각적으로 테이블에 올려놓으나, 비정상적인 경우에는 늦거나 전혀 반응이 없다.

(6) Proprioceptive dorsal limb reflex

양쪽 앞발의 dorsal 표면을 강제로 테이블 모서리에 접하여 다리근육을 자극, 그 반응을 관찰하는 것으로, 자세한 방법은 lateral limb reflex 와 같다. 0점은 정상으로 즉각 올려놓은 경우, 1점은 올려놓는 것이 지연되었거나 불완전한 경우, 2점은 올려 놓는 것이 없거나 2초 내에 반응하지 않는 경우이다.

(7) Chin tactile reflex

실험자는 한 손으로 쥐를 컵 모양으로 쥐고 다른 손의 검지 손가락으로 턱을 자극하여 자극한 쪽의 앞발을 즉각적으로 올리면 0점, 지연될 경우 1점, 반응이 없을 경우 2점을 준다.

2) Foot-fault test^(21,22)

Locomotion에 있어서 motor movement의 조정(협동)과 통합(종합)을 검사할 때 사용한다. Foot-fault는 '동물이 앞발이나 뒷발을 잘못 디디거나, 발이 grid bar 사이로 떨어지는 경우'로 정의한다. foot fault는 정상적인 동물에 있어서는 특이하게 대칭적이다.

실험동물을 수평의 grid floor(50×40 cm, square는 3×3 cm, wire의 diameter는 0.4 cm에 2분 동안 올려놓고 foot-fault 횟수를 측정한다. Hernandez TD 등은, grid floor의 규격을 29×29 cm의 크기와 3 cm²의 grid opening으로 변형하여 사용하였다.

쥐들은 grid 위를 다니는 동안 자신의 다리를 wire flame에 올려놓는데, 양쪽 앞발에 대한 foot fault와 앞발을 내딛은 횟수를 기록한다. 실험동물간의 편차를 줄이기 위하여, 'side difference of foot-fault' 를 사용한다. 편측의 foot fault에 대해 대측의 foot faults의

$$\text{Foot-fault index} = \frac{(\text{Contralateral foot fault no.} - \text{Ipsilateral foot fault no.})}{\text{total forelimbs walking no.}} \times 100$$

횃수를 제하여, 총 앞발을 내딛은 횃수에 대한 percentage를 구한 다음 contralateral foot fault index를 구한다.

3) Rotarod test²³⁾

쥐의 운동 기능을 측정하기 위해 가속이 되는 rotarod²¹⁾를 사용하였다. 쥐를 가속이 되고 있는 rotarod의 원통 위에 올려놓고 쥐들이 이 rotarod의 원통에서 떨어지는 시점의 시간, 즉, 원통 위에 있는 시간만을 측정했다. 3번의 시도 중 가장 긴 시간을 택하였고, rotarod의 속도는 5분이 되는 시점까지 4 rpm(revolution/min)에서 40 rpm까지 도달하도록 천천히 증가 시켰다. 실험에 쓰일 각각의 쥐들을 MCA occlusion 전 3일 동안 하루에 5번씩 훈련을 시켰다.

6. Statistical Analysis

四物湯加味方의 효과를 판정하기 위하여 각 실험군을 대조군과 비교하는 Student's *t*-test를 사용하였으며, $p < 0.05$ 수준에서 유의성을 검정하였다.

결 과

1. 뇌허혈 손상 면적 관찰

왼쪽 또는 오른쪽 중대뇌 동맥 폐쇄후 뇌허혈 손상 양상은 양쪽 대조군에서는 허혈성 뇌손상이 interaural 12mm에서 2mm 절편까지 모두에서 나타났으며, 가장 뇌손상이 큰 절편은 10mm~8mm 절편이었다. 약물을 투여한 모든 군에서도 허혈성 뇌손상이 나타나는 양상은 대조군과 동일한 경향을 보였다(Fig. 1). 왼쪽 중대뇌동맥 폐쇄 7일째 대조군(Lt-MCAO)에서는 허혈성 뇌손상 면적이 interaural 12mm에서 2mm 절편까지 각각 2mm 간격으로 절편에서 $12.80 \pm 1.99\text{mm}^2$, $23.94 \pm 2.81\text{mm}^2$, $28.20 \pm 1.74\text{mm}^2$, $13.78 \pm 3.82\text{mm}^2$, $6.21 \pm 1.84\text{mm}^2$, $4.26 \pm 1.69\text{mm}^2$ 를 나타내었다. 이에 비하여 왼쪽 중대뇌 동맥 폐쇄후 사물탕가미방 투여군(Lt-

MCAO+Sample)은 대조군과 비교하여 허혈성 뇌손상 면적이 interaural 12mm에서 2mm까지 각각 $16.31 \pm 0.14\text{mm}^2$, $24.24 \pm 0.68\text{mm}^2$, $21.78 \pm 0.40\text{mm}^2$, $11.38 \pm 0.48\text{mm}^2$, $3.71 \pm 0.53\text{mm}^2$, $1.07 \pm 1.34\text{mm}^2$ 로 유의한 손상면적 감소는 없었다(Table 3, Fig. 1).

반면에 오른쪽 중대뇌 동맥 폐쇄 7일째 대조군(Rt-MCAO)에서는 허혈성 뇌손상 면적이 interaural 12mm에서 2mm 절편까지 각각 2mm 간격으로 절편에서 $19.06 \pm 2.13\text{mm}^2$, $27.79 \pm 0.87\text{mm}^2$, $23.71 \pm 2.91\text{mm}^2$, $9.73 \pm 0.77\text{mm}^2$, $6.51 \pm 1.45\text{mm}^2$, $2.61 \pm 0.73\text{mm}^2$ 를 나타내었으며, 오른쪽 중대뇌 동맥 폐쇄후 사물탕 가미방 투여군(Rt-MCAO+Sample)의 경우 각각 $6.42 \pm 0.52\text{mm}^2$, $24.82 \pm 1.64\text{mm}^2$, $21.99 \pm 2.29\text{mm}^2$, $8.31 \pm 0.37\text{mm}^2$, $5.26 \pm 1.42\text{mm}^2$, $2.06 \pm 1.03\text{mm}^2$ 로 나타나 투여군이 대조군보다 interaural line 12mm 절편에서 유의한($p < 0.01$) 손상면적 감소가 있었다(Table 3, Fig. 2).

2. 뇌허혈 부위의 체적 관찰

왼쪽 중대뇌동맥을 폐쇄한 7일째에 있어 뇌허혈 부위의 체적을 관찰한 결과 대조군은 $178.38 \pm 26.62\text{mm}^3$, 四物湯加味方 투여군의 경우 $156.98 \pm 29.61\text{mm}^3$ 로

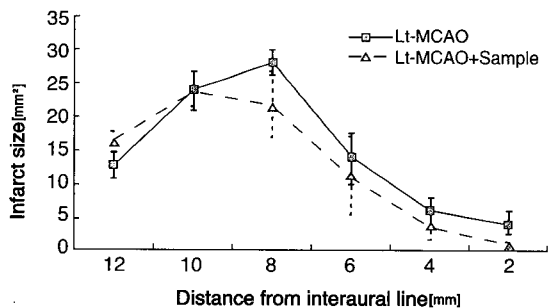


Fig. 1. Infarct Areas at Brain Section 2 to 12 mm from Interaural Line 7 Days after Lt-MCAO. Lt-MCAO, left MCAO group (n=6); Lt-MCAO+Sample, *Samul-tang-gamibang* administrated group after left MCAO (n=6). Data are presented as the mean ± SE

Table 3. Infarct Areas in Coronal Sections of Rat Brain 7 Days after MCAO over Groups.

Group	Infarct Area (mm ²)					
	12 *	10 *	8 *	6 *	4 *	2 *
Lt-MCAO	12.80 ± 1.99	23.94 ± 2.81	28.20 ± 1.74	13.78 ± 3.82	6.21 ± 1.84	4.26 ± 1.69
Lt-MCAO+Sample	16.31 ± 0.14	24.24 ± 0.68	21.78 ± 0.40	11.38 ± 0.48	3.71 ± 0.53	1.07 ± 1.34
Rt-MCAO	19.06 ± 2.13	27.79 ± 0.87	23.71 ± 2.91	9.73 ± 0.77	6.51 ± 1.45	2.61 ± 0.73
Rt-MCAO+Sample	6.42 ± 0.52**	24.82 ± 1.64	21.99 ± 2.29	8.31 ± 0.37	5.26 ± 1.42	2.06 ± 1.03

The number are shown as mean ± SE

* means distance from interaural line.

** indicates that its statistical significance is $p < 0.01$, compared to the value for Rt-MCAO group.

Lt-MCAO, left MCAO group (n=6); Lt-MCAO+Sample, *Samul-tang-gamibang* administrated group after left MCAO (n=6); Rt-MCAO, right MCAO group (n=6); Rt-MCAO+Sample, *Samul-tang-gamibang* administrated group after right MCAO (n=6).

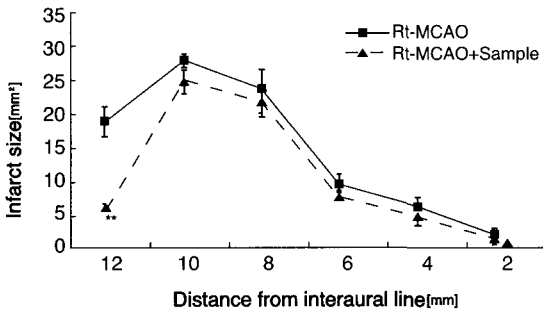


Fig. 2. Infarct Areas at Brain Section 2 to 12 mm from Interaural Line 7 days after Rt-MCAO.

Statistical significance compared to the value for Rt-MCAO group (☆☆; $p < 0.01$). Rt-MCAO, right MCAO group (n=6);

Rt-MCAO+Sample, *Samul-tang-gamibang* administrated group after right MCAO (n=6).

Data are presented as the mean ± SE

Table 4. Infarct Volumes 7 Days after MCAO over Groups

Group	Infarct Volume
Lt-MCAO	178.38 ± 26.62
Lt-MCAO+Sample	156.98 ± 29.61
Rt-MCAO	178.80 ± 4.83
Rt-MCAO+Sample	137.70 ± 13.29*

The number are shown as mean ± SE

* indicates that its statistical significance is $p < 0.05$ compared to the value for Rt-MCAO group.

Lt-MCAO, left MCAO group (n=6); Lt-MCAO+Sample, *Samul-tang-gamibang* administrated group after left MCAO (n=6); Rt-MCAO, right MCAO group (n=6); Rt-MCAO+Sample, *Samul-tang-gamibang* administrated group after right MCAO (n=6).

서 투여군이 대조군에 비해 유의한 감소를 나타내지 못했지만 체적이 약간 감소된 경향을 보였다(Table 4, Fig. 3).

오른쪽 중대뇌동맥을 폐쇄한 7일째에 있어 뇌허혈 부위의 체적을 관찰한 결과 대조군은 178.80 ± 4.83 mm³, 四物湯加味方 투여군의 경우 137.70 ± 13.29 mm³로서 투여군이 대조군에 비해 유의성($p < 0.05$)있게 감소

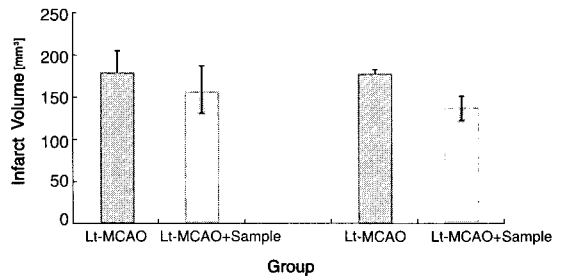


Fig. 3. Infarct Volume After MCAO over Groups. Statistical Significance Compared to the Value for Rt-MCAO Group (☆; $p < 0.05$).

Lt-MCAO, left MCAO group (n=6); Lt-MCAO+Sample, *Samul-tang-gamibang* administrated group after left MCAO (n=6); Rt-MCAO, right MCAO group (n=6); Rt-MCAO+Sample, *Samul-tang-gamibang* administrated group after right MCAO (n=6). Data are presented as the mean ☆ SE.

하였다(Table 4, Fig. 3).

3. Neurological Score

왼쪽 또는 오른쪽 뇌허혈 손상후 근육강도에 관련된 운동기능의 회복에 미치는 한약인 四物湯加味方 효과를 보면 양쪽 모두 대조군에 비해 유의한 차이가 나타나지 않아 四物湯加味方的 7일간의 경구투여가 근육강도의 회복정도에 미치는 효과가 거의 없었다(Table 5, Fig. 4, 5).

4. Foot-fault test

왼쪽 중대뇌동맥을 폐쇄한 후 foot-fault를 검사한 결과 대조군(Lt-MCAO)과 투여군(Lt-MCAO+Sample)의 foot-fault index는 1일부터 7일까지 유의하게 차이가 없었다(Table 6, Fig. 6).

Table 6. Time-Dependency of the Foot-fault Test over Groups.

Days	Left			Right		
	Lt-MCAO	Lt-MCAO+Sample	Lt-Sham	Rt-MCAO	Rt-MCAO+Sample	Rt-Sham
1	13.35 ± 4.94	17.80 ± 1.99	-0.62 ± 0.62	41.65 ± 9.26	19.97 ± 4.52	0.00 ± 0.00
3	21.67 ± 10.61	14.07 ± 6.73	-0.86 ± 0.86	21.66 ± 7.61	9.65 ± 2.86	1.06 ± 0.56
5	24.24 ± 8.60	19.97 ± 0.92	0.00 ± 0.00	13.36 ± 3.33	3.63 ± 1.87*	0.00 ± 0.00
7	22.49 ± 7.99	21.40 ± 2.40	0.00 ± 0.00	13.28 ± 7.29	5.80 ± 2.27*	0.51 ± 0.51

The number are shown as mean ± SE

* indicates that its statistical significance is $p < 0.05$, compared to the value for Rt-MCAO group.

Lt-MCAO, left MCAO group (n=6); Lt-MCAO+Sample, *Samul-tang-gamibang* administrated group after left MCAO (n=6); Lt-Sham, left sham operated group (n=6); Rt-MCAO, right MCAO group (n=6); Rt-MCAO+Sample, *Samul-tang-gamibang* administrated group after right MCAO (n=6); Rt-Sham, right sham operated group (n=6).

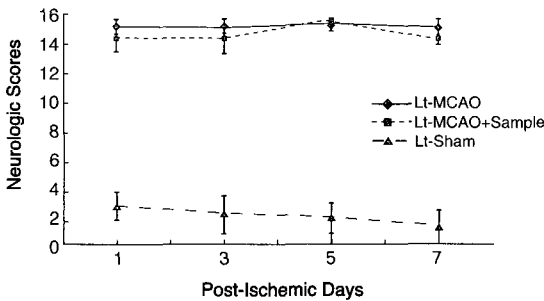


Fig. 4. Mean ± SE Neurological Scores During 7 days after Lt-MCAO. Higher Scores Indicate Greater Impairment. Lt-MCAO, Left MCAO Group (n=6); Lt-MCAO+Sample, *Samul-tang-gamibang* Administrated Group after Left MCAO (n=6); Lt-Sham, Left Sham Operated Group (n=6).

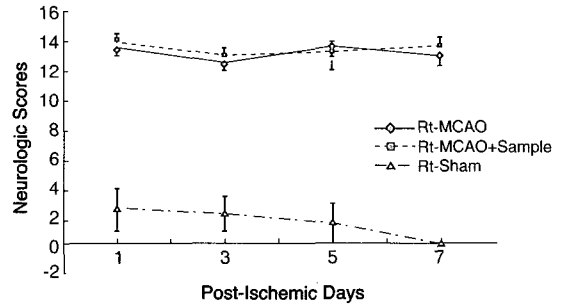


Fig. 5. Mean ± SE Neurological Scores During 7 days after Rt-MCAO. Higher Scores Indicate Greater Impairment. Rt-MCAO, Right MCAO Group (n=6); Rt-MCAO+Sample, *Samul-tang-gamibang* Administrated Group after Right MCAO (n=6); Rt-Sham, Right Sham Operated Group (n=6).

반면 오른쪽 중대뇌동맥을 폐쇄한 후 foot-fault을 검사한 결과 투여군(Rt-MCAO+Sample)이 대조군(Rt-MCAO)보다 전반적으로 1일부터 7일째까지 foot-fault index가 낮았으며, 5일과 7일째에서 투여군(Rt-MCAO+Sample)이 대조군(Rt-MCAO)보다 foot-fault index가 유의성($p < 0.05$) 있게 감소하였다(Table 6, Fig. 7).

5. Rotarod test

Table 6. Time-Dependency of the Neurological Score over Groups.

Days	Left			Right		
	Lt-MCAO	Lt-MCAO+Sample	Lt-Sham	Rt-MCAO	Rt-MCAO+Sample	Rt-Sham
1	13.50 ± 0.50	12.67 ± 0.67	2.25 ± 0.85	13.25 ± 0.48	13.67 ± 0.3	2.33 ± 1.45
3	13.50 ± 0.50	12.67 ± 0.88	1.75 ± 1.18	12.25 ± 0.48	12.67 ± 0.67	2.00 ± 1.15
5	13.75 ± 0.25	14.00 ± 0.00	1.50 ± 0.96	13.25 ± 0.48	13.00 ± 0.00	1.33 ± 1.33
7	13.50 ± 0.50	12.67 ± 0.33	1.00 ± 1.00	12.75 ± 0.48	13.33 ± 0.67	0.00 ± 0.00

The number are shown as mean ± SE

Lt-MCAO, left MCAO group (n=6); Lt-MCAO+Sample, *Samul-tang-gamibang* administrated group after left MCAO (n=6); Lt-Sham, left sham operated group (n=6); Rt-MCAO, right MCAO group (n=6); Rt-MCAO+Sample, *Samul-tang-gamibang* administrated group after right MCAO (n=6); Rt-Sham, right sham operated group (n=6).

왼쪽 또는 오른쪽 뇌허혈 손상후 운동기능의 회복에 미치는 한약물인 四物湯加味方 효과를 보면 양쪽 모두 대조군에 비해 유의한 차이가 나타나지 않아 四物湯加味方의 7일간의 경구투여가 운동기능 회복 정도에 미치는 효과가 거의 없었다(Table 7, Fig. 8, 9).

6. 체중의 변화

중대뇌동맥폐쇄에 따른 뇌허혈 손상 후 모든 중대뇌동맥폐쇄 흰쥐 및 sham 군에 있어 체중의 감소가

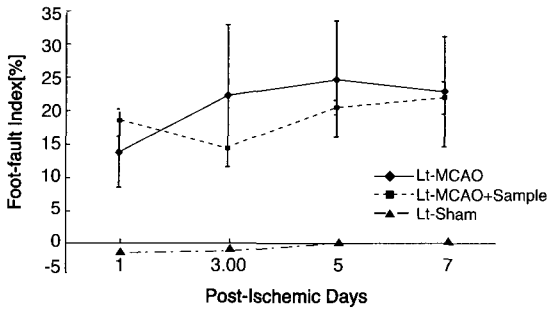


Fig. 6. Mean \pm SE Foot-Fault Test During 7 days after Lt-MCAO. Higher Scores Indicate Greater Impairment. Lt-MCAO, Left MCAO Group (n=6); Lt-MCAO+Sample, *Samul-tang-gamibang* Administrated Group after Left MCAO (n=6); Lt-Sham, Left Sham Operated Group (n=6).

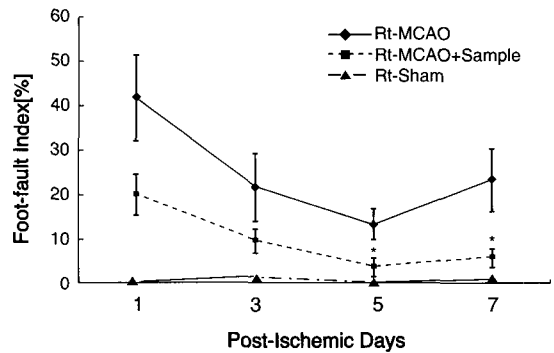


Fig. 7. Mean \pm SE Foot-Fault Test During 7 days after Rt-MCAO. Higher Scores Indicate Greater Impairment. * Indicates that its Statistical Significance is $p < 0.05$, Compared to the Value for Rt-MCAO Group. Rt-MCAO, Right MCAO Group (n=6); Rt-MCAO+Sample, *Samul-tang-gamibang* Administrated Group after Right MCAO (n=6); Rt-Sham, Right Sham Operated Group (n=6).

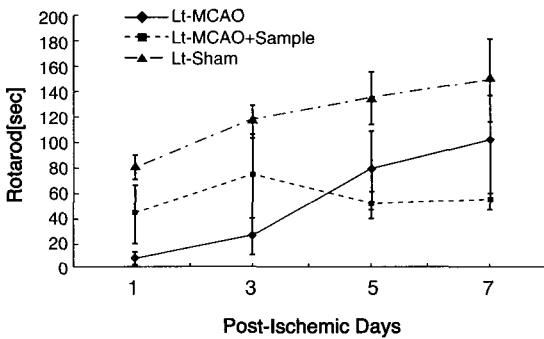


Fig. 8. Mean \pm SE Rotarod Test during 7 days after Lt-MCAO. Higher Scores Indicate Greater Impairment. Lt-MCAO, Left MCAO Group (n=6); Lt-MCAO+Sample, *Samul-tang-gamibang* Administrated Group after Left MCAO (n=6); Lt-Sham, Left Sham Operated Group (n=6).

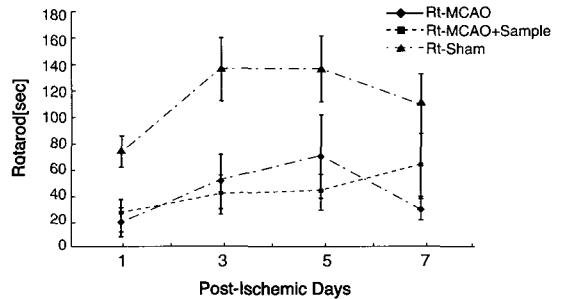


Fig. 9. Mean \pm SE Rotarod Test During 7 days after Rt-MCAO. Higher Scores Indicate Greater Impairment. Rt-MCAO, Right MCAO Group (n=6); Rt-MCAO+Sample, *Samul-tang-gamibang* Administrated Group after Right MCAO (n=6); Rt-Sham, Right Sham Operated Group (n=6).

관찰되었다. Sham 군의 경우 약 10g 정도의 체중감소가 있었으나 폐쇄 3일을 기점으로 다시 수술전의 체중을 회복하였으나, 중대뇌동맥 폐쇄한 다른 군에 있

어서는 폐쇄 후 1일째에 30g 정도의 체중감소가 있었으며 폐쇄 후 7일까지 수술전의 체중이 회복되지 않았으며 사물탕 투여군의 체중은 오른쪽 중대뇌동맥

Table 7. Time-Dependency of the Rotarod Test over Groups

Days	Left			Right		
	Lt-MCAO	Lt-MCAO+Sample	Lt-Sham	Rt-MCAO	Rt-MCAO+Sample	Rt-Sham
1	8.75 \pm 3.52	43.00 \pm 23.39	79.25 \pm 9.53	18.75 \pm 10.88	23.67 \pm 12.55	72.67 \pm 12.00
3	25.75 \pm 14.47	72.67 \pm 32.63	116.00 \pm 12.93	50.25 \pm 21.08	39.67 \pm 15.30	136.33 \pm 25.01
5	78.75 \pm 31.35	50.33 \pm 10.27	134.75 \pm 20.92	69.75 \pm 32.07	42.33 \pm 13.78	136.67 \pm 25.41
7	99.50 \pm 38.47	54.67 \pm 6.39	149.50 \pm 32.69	29.75 \pm 9.17	61.00 \pm 24.42	109.00 \pm 23.43

The number are shown as mean \pm SE

Lt-MCAO, left MCAO group (n=6); Lt-MCAO+Sample, *Samul-tang-gamibang* administrated group after left MCAO (n=6); Lt-Sham, left sham operated group (n=6); Rt-MCAO, right MCAO group (n=6); Rt-MCAO+Sample, *Samul-tang-gamibang* administrated group after right MCAO (n=6); Rt-Sham, right sham operated group (n=6).

Table 8. Change of the Time-Dependency of Body weight Over Groups

Days	Left			Right		
	Lt-MCAO	Lt-MCAO+Sample	Lt-Sham	Rt-MCAO	Rt-MCAO+Sample	Rt-Sham
1	243.3±21.4	231.5±13.8	267.8±2.4	198.3±3.3	207.0±5.5	235.3±2.3
3	213.3±16.1	210.2±24.9	271.5±1.7	187.6±11.5	195.7±6.2	247.5±4.5
5	199.3±15.6	201.7±32.2	270.3±6.0	187.8±18.1	204.3±6.0	253.5±3.5
7	194.3±18.4	194.8±39.6	275.5±12.3	192.3±24.1	226.0±4.1	270.8±8.3

The number are shown as mean ± SE

* and ** indicates that their statistical significances are $p<0.05$ and $p<0.01$, compared to the value for Control Group, respectively.

Lt-MCAO, left MCAO group (n=6); Lt-MCAO+Sample, *Samul-tang-gamibang* administrated group after left MCAO (n=6); Lt-Sham, left sham operated group (n=6); Rt-MCAO, right MCAO group (n=6); Rt-MCAO+Sample, *Samul-tang-gamibang* administrated group after right MCAO (n=6); Rt-Sham, right sham operated group (n=6).

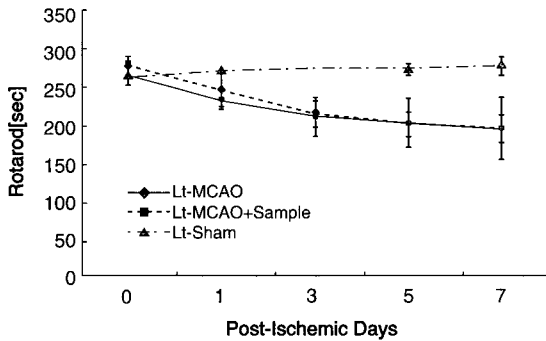


Fig. 10. Mean ± SE Change of the Time-Dependency of Body Weight after Lt-MCAO.

Lt-MCAO, Left MCAO Group (n=6); Lt-MCAO+Sample, *Samul-tang-gamibang* Administrated Group after Left MCAO (n=6); Lt-Sham, Left Sham Operated Group (n=6).

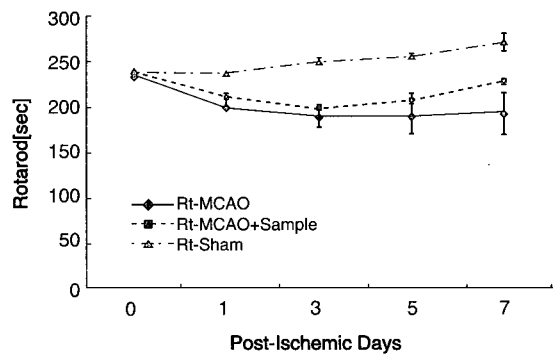


Fig. 11. Mean ± SE Change of the Time-Dependency of Body Weight after Rt-MCAO.

Rt-MCAO, Right MCAO Group (n=6); Rt-MCAO+Sample, *Samul-tang-gamibang* Administrated Group after Right MCAO (n=6); Rt-Sham, Right Sham Operated Group (n=6). Data are Presented as the Mean ± SEM.

폐쇄후 사물탕 투여군(Rt-MCAO+Sample)이 7일까지 대조군(Rt-MCAO)에 비해 체중의 빠른 회복을 보였으나 유의한 차이가 나타나지 않았다(Table 8, Fig. 10, 11).

고찰

韓醫學에서는 갑자기 쓰러져 의식을 잃거나, 한쪽 수족을 못 쓰거나, 말을 못하는 등의 증상을 中風이라 하며 이러한 증상이 나타나는 대표적인 질환이 腦卒中이다. 의학의 발달로 인간의 평균 수명이 늘어나면서 65세 이상의 고령 인구가 증가 추세이고 이로 인하여 뇌혈관질환의 발병 빈도 또한 증가하는 추세이다^{1,3)}.

뇌졸중은 혈관 파열로 인한 出血性 腦卒中과 폐쇄로 인한 虛血性 腦卒中으로 구분되며 최근에는 허혈

성 뇌졸중이 증가하고 있는 추세이다. 뇌경색은 혈관 폐쇄로 인하여 산소와 혈당의 공급이 소실되고 세포막 붕괴 및 에너지 생산과정의 왜화로 세포대사의 변화를 초래한다²⁾. 腦卒中은 뇌신경조직의 특성상 발병후의 원상회복에 한계성을 가지고 있기 때문에 이미 손상된 뇌 세포들을 재생시킬 수 있는 효과적인 치료제가 아직 없는 실정이다²⁾. 그래서 본 연구가 필요하다.

인체의 左右에 대해서 한의학에서는 左側은 氣化作用이 나타나고 右側에서는 成形作用이 나타난다. 木火에서는 發散 上昇을 하고 金水에서는 收藏下降을 하니 木火의 분야에서는 氣化作用이 나타나고 金水の 분야에서는 成形作用이 나타나 精血과 形質이 이루어진다고 할 수 있으니 인체의 左側은 氣化에 속하므로 血이 不足하여 허해지기 쉽고 右側은 成形

분야이므로 氣가 不足하여 虛損되기 쉽다. 陰陽升降을 대별하면 木火의 작용을 하는 氣化(에너지로 하는 기전)의 분야라 할 수 있고, 金水의 작용을 하는 血化(血液과 精 그리고 形質을 이루는 작용)의 분야라 할 수 있으므로 血은 陰에 속하고 氣는 陽에 속한다. 그러므로 古人도 左病은 血虛에 속하고 右病은 氣虛에 속한다고 하였다²⁴⁾.

中風의 半身不隨에 대해서도 血이 虛하면 痰火가 왼쪽으로 돌아다니기 때문에 왼쪽을 쓰지 못하고 氣가 虛하면 痰火가 오른쪽으로 돌아다니기 때문에 오른쪽을 쓰지 못하게 된다. 치료 방법은 왼쪽을 쓰지 못할 때는 血을 補하면서 兼하여 痰火를 해쳐야 한다. 그러므로 四物湯에 竹瀝, 生薑汁, 桃仁, 紅花, 白芥子를 加하여 쓴다. 오른쪽을 쓰지 못할 때는 氣를 補하면서 兼하여 痰火를 해쳐야 한다. 그러므로 四君子湯에 二陳湯을 섞은 다음 竹瀝, 生薑汁, 白芥子를 넣어서 쓴다¹³⁾.

陳⁴⁾의 《太平惠民和劑局方》에 최초로 기재된 四物湯은 血病의 대표적인 처방이며 補血, 生血, 活血, 和血, 調血하는 基本的인 處方으로 광범위하게 응용되었다. 최근에는 부인과 질환에 머물지 않고 혈관 질환에도 많이 응용되고 있다.

四物湯에 관한 실험적 연구로는 적혈구상, 溶血性 빈혈, 혈압강하, 조혈 효과, 항암제 부작용 억제, 혈관 내피세포에 미치는 영향, 면역 기능과 혈액에 미치는 영향, 뇌 조직의 생화학적 변화에 미치는 영향, 혈전증에 미치는 영향, 빈혈 및 기아에 미치는 영향, 항혈전 및 항stress 효과에 미치는 영향, 수축 혈관에 미치는 영향, 배양 심근세포고사에 미치는 보호효과 등이 보고되었다²⁵⁻³⁷⁾.

朱⁹⁾는 《丹溪心法》에서 四物湯에 白芥子, 桃仁, 紅花, 竹瀝, 生薑汁을 加味하여 中風의 症狀인 左側不遂의 處方으로 活用하였다. 대체로 六腑가 風에 맞으면 팔 다리를 쓰지 못하게 된다. 왼쪽을 쓰지 못하는 것을 癱이라하고 오른쪽을 쓰지 못하는 것을 瘓이라한다. 이것은 다 氣血이 虛하여 痰火가 돌아다니기 때문에 생기는 것이다¹³⁾.

四物湯加味方の 構成 藥物의 效能을 살펴보면 熟

地黃은 滋陰養血하고, 當歸는 補血活血하며, 白芍藥은 涼血活血하고, 川芎은 行血通肝한다. 白芥子, 桃仁, 紅花는 活血通絡 破血祛痰하고 竹瀝은 清心熱 利小便하고 生薑汁은 解鬱調中, 開痰散氣 溫中止嘔한다. 竹瀝은 生薑汁과 배합되어 淡滲水濕한다^{38,39)}.

中大腦動脈은 내경 동맥의 분기부에서 시작한다. 중대뇌동맥의 첫부분의 폐색은 항상 신경학적 증상을 나타낸다. 이 부분의 폐색은 대부분 색전에 의한 것이다. 윌리스 환의 원위부에 폐색이 있으면 대뇌 표면의 전대뇌동맥과 후대뇌동맥으로부터 혈관 문합에 의한 측부 순환이 제한된다. 이러한 경우 주요한 신경학적 증상을 야기한다. 즉 반신 마비, 반신 감각 결손, 동명반맹, 반대측 주시마비, 실어증(우성반구인 경우)등이다. 그러나 중대뇌동맥의 근부의 폐색은 소위 거대 lacunae라고 하는 병소에 의한 운동장애만을 보일 수 있는데 이 경우는 대뇌피표에서 충분한 측부 순환이 형성되었을 때이다²⁾.

白鼠의 중대뇌 동맥 폐쇄를 이용한 실험적 연구는 牛黃清心元, 三化湯, 清肺瀉肝湯, 廣豆根, 防己, 星香正氣散, 竹瀝, 生薑汁 등이 보고되었으나^{6-12,40)}, 지금까지의 白鼠 중대뇌 동맥 폐쇄를 이용한 연구가 대부분 약물에 의한 신경전달물질이나 화학물질의 성분 변화, 광학 현미경적 소견, 면역 조직 화학적 소견 등에 치중하였다.

한의학에서는 좌우반신불수에 대하여 한약의 복용을 다르게 해왔으며, 본 연구에서는 좌 우뇌의 중대뇌 동맥을 각각 폐쇄시킨 백서를 비교하여 연구하였다.

왼쪽 중대뇌 동맥 폐쇄 7일 후 四物湯加味方 투여군은 대조군과 비교하여 허혈성 뇌손상 면적의 유의한 손상 면적 감소는 없었다. 그러나 오른쪽 중대뇌 동맥 폐쇄 7일째 四物湯加味方 투여군이 대조군보다 interaural line 12mm 절편에서 유의한($p<0.01$) 손상면적 감소가 있었다.

왼쪽 중대뇌동맥을 폐쇄한 7일째에 있어 뇌허혈 부위의 체적을 관찰한 결과 四物湯加味方 투여군이 대조군에 비해 유의한 감소를 나타내지 못했지만 체적이 약간 감소된 경향을 보였다. 그러나 오른쪽 중

대뇌동맥을 폐쇄한 7일째에 있어 뇌허혈 부위의 체적을 관찰한 결과 四物湯加味方 투여군이 대조군에 비해 유의성($p<0.05$)있게 감소되었다.

왼쪽 중대뇌동맥을 폐쇄한 후 대조군과 四物湯加味方 투여군의 foot-fault index는 1일부터 7일까지 유의하게 차이가 없었다. 그러나 오른쪽 중대뇌동맥을 폐쇄한 후 foot-fault를 검사한 결과 사물탕가미방 투여군이 대조군보다 전반적으로 1일부터 7일째까지 foot-fault index가 낮았으며, 5일과 7일째에서 四物湯加味方 투여군이 대조군보다 foot-fault index가 유의성($p<0.05$) 있게 감소하였다. 그러나 Neurological index, rotarod test, Body weight는 유의성이 없었다.

이상의 결과로 보아 四物湯加味方이 白鼠의 양측 중대뇌 동맥 폐쇄에 의한 腦虛血 손상의 회복에서 우측이 좌측 보다 유의성이 있음을 볼 수 있었고, 우측 반신불수의 회복보다 좌측 반신불수의 회복에도 일정한 정도의 효과가 있다고 생각된다.

결론

四物湯加味方이 백서의 좌우 중대뇌 동맥 폐쇄에 의한 腦虛血 손상의 회복에 미치는 효과를 관찰하여 다음의 결론을 얻었다.

1. 오른쪽 중대뇌 동맥 폐쇄 7일째 대조군에 비해 四物湯加味方 투여군은 유의성 있게 손상 면적이 감소하였다
2. 오른쪽 중대뇌 동맥 폐쇄 7일째 대조군에 비해 四物湯加味方 투여군은 腦虛血 부위의 체적이 절편에서 유의성 있게 손상면적이 감소하였다.
3. 오른쪽 중대뇌 동맥 폐쇄 7일째 대조군에 비해 四物湯加味方 투여군이 5일과 7일째 foot-fault index가 유의성 있게 감소하였다.

이상의 결과에서 四物湯加味方은 우측 중대뇌 동맥의 폐쇄시 기능 회복에 효과적으로 작용하였다.

참고문헌

1. 김영석. 임상중풍학. 서울:서원당. 1997:303-315.
2. 해리슨내과학편찬위원회편. 내과학. 서울:정담. 1997:2409-2430.
3. 金寅相. 뇌졸중의 재활요법. 서울:森夏出版社. 1995:2-22.
4. 陳師文. 太平惠民和劑局方. 北京:人民衛生出版社. 1985:179-180.
5. 朱震亨. 丹溪心法. 서울:행림서원. 1965:132.
6. 조규선, 정승현, 신길조, 이원철. 牛黃清心元이 중대뇌 동맥 결찰로 유발된 腦虛血에 미치는 영향. 대한한학회지. 2001;22(1):78-89.
7. 김동은, 정승현, 박인식, 신길조, 이원철. 三化湯이 중대뇌 동맥 결찰로 유발된 腦虛血에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2001;22(2):127-134.
8. 오연환, 정승현, 박인식, 신길조, 이원철. 淸肺瀉肝湯이 중대뇌 동맥 폐쇄후 재관류에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2001;22(2):161-174.
9. 이현삼, 정혁상, 강철훈, 손낙원. 廣豆根이 白鼠 中大腦動脈 閉鎖에 의한 局所腦虛血損傷에 미치는 효과. 대한한학회지. 2000;21(2):68-78.
10. 정혁상, 이현삼, 원 란, 강철훈, 손낙원. 防己가 白鼠 中大腦動脈 閉鎖에 의한 局所腦虛血損傷에 미치는 保護效果. 대한한학회지. 2001;22(1):10-21.
11. 예경옥, 박치상, 이은주, 송지혜, 김미려, 조정숙, 김영호, 박창국, 양재하. 星香正氣散이 腦虛血을 유발시킨 白鼠의 神經傳達物質에 미치는 影響. 대한한방내과학회지. 2001;21(1):116-125.
12. 강승준, 금현수, 전연이, 이은주, 박치상, 박창국, 허진화, 양재하, 조정숙. 石菖蒲가 腦虛血을 유발시킨 白鼠에서의 腦神經保護效果. 대한한방내과학회지. 2001;22(3):341-351.
13. 許浚. 東醫寶鑑. 서울:법민문화사. 1999:230,947,962.
14. Zea Longa EL, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. Stroke. 1989;20:84-91.
15. Belayev L, Alonso OF, Busto R, Zhao W, Ginsberg MD. Middle cerebral artery occlusion in the rat by intraluminal suture. Stroke. 1996;27:1616-1623.
16. George paxnos & Charles watson. Rat brain atlas. Academic Press. 1997.
17. Borlongan CV, Randall TS, Cahill DW, Sanberg PR.

- Asymmetrical motor behavior in rats with striatal lesions as revealed by the elevated body swing test. *Brain Res.* 1995;676:231-234.
18. Ohlsson AL, Johansson BB. Environment influences functional outcome of cerebral infarction in rats. *stroke.* 1995;26:644-649.
19. DeRyck M, Reempts J, Borgers M, Wauquier A, Janssen AJ. Photochemical stroke model: Flunarizine prevents sensory motor deficits after infarcts in rats. *stroke.* 1989;20:1383-1390.
20. one E, Hohansson BB, Hagberg H. Sensory motor function and neuropathology five to six weeks after hypoxia-ischemia in seven-day-old rats. *pediatric res.* 1977;42:678-683.
21. Hernandez TD, Schallert T. Seizure and recovery from experimental brain damage. *Exp. Neurology.* 1982;32:776-778.
22. Germano IM, Bartkowski HM, Cassel ME, Pitts LH. The therapeutic value of nimodipine in experimental focal cerebral ischemia. *J. Neurosurgery.* 1987;67:81-87.
23. Hamm RJ, Pike BR, O' Dell DM, Lyeth BG and Jenkins LW. The rotarod test : An evaluation on its effectiveness in assessing motor deficits following traumatic brain injury. *J. Neurotraumal.* 1994;11:187-196.
24. 洪茂昌, 申攻圭, 金完熙. 四物湯 投與가 家兔의 赤血球像에 미치는 影響에 관한 研究. 서울:경희대학교대학원. 1977.
25. 李相弦. 四物湯 構成 藥物의 配合이 白鼠의 溶血性 貧血에 미치는 影響. 원광대학교대학원. 1993.
26. 姜昌洙. 四物湯 煎湯液이 家兔의 血壓降下에 미치는 影響. 원광대학교한의과대학학위논문집. 1981:381-389.
27. 金世吉. 四物湯이 貧血 家兔의 造血 效果에 미치는 影響. 원광대학교 학위논문집. 1982:143-152.
28. 安熙惠. 四物湯의 抗癌劑 副作用 抑制에 관한 실험적 研究. 경희대학교대학원. 1995.
29. 南昌圭, 金瑩均, 文炳淳. 四物湯이 血管內皮細胞에 미치는 影響. 대한한방내과학회지. 1999;20(1):83-98.
30. 咸昌植. 四物湯 및 季節別 培味 및 加味方이 免疫機能과 血液에 미치는 影響. 경산대학교대학원. 1993.
31. 朴중운, 이기상, 문병순. 四物湯이 老化 白鼠 腦 組織의 生化學的 變化에 미치는 影響. 대한한방내과학회지. 1998;19(1):185-201.
32. 河智容, 崔昇勳, 安圭錫. 四物湯 및 四君子湯이 Endotoxin으로 유발된 血栓症에 미치는 影響. 경희한의대논문집. 1988;11:113-122.
33. 金相佑, 李京燮, 宋炳基. 四物湯 構成 藥物이 貧血 및 飢餓에 미치는 影響에 관한 연구. 대한한방부인과학회지. 1998;11(2):1-28.
34. 趙炳旭, 李京燮, 宋炳基. 四物湯 構成 藥物이 抗血栓 및 抗stress 效果에 미치는 影響. 대한한방부인과학회지. 1999;12(2):41-73.
35. 裴晟漢, 南昌圭. 四物湯 및 構成 藥物이 家兔의 收縮 血管에 미치는 影響. 대한한방내과학회지. 2000;21(1):23-30.
36. 朴중훈, 한상혁, 김도환, 문병순. H2O2 의한 배양 심근세포고사에 미치는 四物湯의 保護效果. 대한한의학회지. 2001;22(4):58-68.
37. 李正來. 東洋醫學原理. 서울:온누리출판사. 1988:43-53.
38. 申佶求. 申氏本草學(各論). 서울:壽文社. 1988:80,85,88,92,374,554,562,600,699.
39. 康舜洙. 바른 方劑學. 서울:대성문화社. 1996:122-123.
40. 류주열, 김영균, 권정남. 죽력과 생강즙이 중대뇌폐쇄에 의한 뇌허혈 손상에 미치는 영향. 대한한의학회지. 2002;23(3):134-144.