

益母草 추출액이 국소 뇌혈류량 및 평균혈압에 미치는 영향

배인태 · 정현우*

동신대학교 한의과대학 병리학교실

Effects of *LEONURI HERBA* Extract on the Regional Cerebral Blood Flow and Mean Arterial Blood Pressure in Normal Rats

In Tae Bae, Hyun Woo Jeong*

Department of Pathology, College of Oriental Medicine, Dongshin University

The study was designed to investigate the effects of *Leonuri herba* extract (LHE) on the change of regional cerebral blood flow (rCBF) and mean arterial blood pressure (MABP) in normal rats, and further to determine the mechanism of action of LHE. The results in normal rats were as follows ; LHE significantly increased rCBF in a dose-dependent manner, and MABP did not change in a dose-dependent manner. This results were suggested that LHE significantly increased rCBF by dilating pial arterial diameter. The LHE-induced increase in rCBF was significantly inhibited by pretreatment with indomethacin(1 mg/kg, i.p.), an inhibitor of cyclooxygenase, and was significantly inhibited by methylene blue(10 μg/kg, i.p.), an inhibitor of guanylate cyclase. The LHE-induced MABP did not change by pretreatment with indomethacin but was significantly inhibited by methylene blue. This results were suggested that the mechanism of LHE was mediated by cyclooxygenase.

Key words : *Leonuri herba*(LHE), regional cerebral blood flow, mean arterial blood pressure, indomethacin, methylene blue

서 론

익모초¹⁾는 꿀풀과에 속한 익모초의 지상부를 건조시킨 것으로 活血調經·利水退腫하는 효능을 갖고 있어 부녀자의 월경부조 및 부종 등에 광범위하게 활용되고 있다. 그러나 최근 익모초에 대한 연구 보고들을 살펴보면 대퇴동맥의 혈관경련 모델에서 혈관 수축력을 억제시키고²⁾, 자궁 평활근의 운동을 이완시키며³⁾, 혈압을 유의적으로 하강 시킨다⁴⁾고 하였다.

최근 식생활 및 정신적 스트레스 등으로 인하여 각종의 성인병과 노인성 질환들이 다발되고 있는데, 그 중에서도 뇌혈관계 질환의 발생빈도가 높아 사회적으로 많은 관심을 기울이고 있어 뇌혈류 및 뇌질환에 대한 연구 동향을 살펴본 결과, 祛痰之劑⁵⁻⁶⁾ 및 補氣之劑⁷⁾들이 뇌혈관을 확장시킴으로써 뇌혈류를 증가시키고, 중대뇌동맥 폐색범으로 유발된 뇌허혈 병태 모델에 있어서 芳香之劑⁸⁻⁹⁾, 滋陰之劑¹⁰⁾ 및 化痰之劑¹¹⁾가 허혈로 인한 뇌손상을 억제시킨다고 하였다.

이에 저자는 익모초가 평활근 특히 혈관 운동성에 영향을 미쳐 혈관을 이완시키는 효과가 있는 바, 뇌혈관에도 관여하여 뇌혈류역학에 유의한 반응을 나타낼 것으로 생각되었다. 그리하여 익모초 추출액이 국소 뇌혈류량 및 평균혈압에 미치는 효과를 살펴보는 동시에 혈관 확장 억제제를 전처치하여 익모초 추출액과 혈관확장 인자와의 관계를 관찰한 결과, 그 작용기전에 있어 유의성을 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 동물

동물은 체중 300 g내외의 웅성 Sprague-Dawley계 흰쥐를 (주) 다물사이언스에서 구입하여 사용하였다. 동물은 항온항습 장치가 부착된 사육장에서 고형사료 (삼양주식회사, Korea)와 1차 증류수를 충분히 공급하면서 실험실 환경 (실내온도 24±2 °C, 습도 55±5%, 12 시간 dark/light)에 적응시킨 후 사용하였다.

2) 시료

실험에 사용된 약재는 동신대학교 한의과대학 본초학교실에

* 교신저자 : 정현우, 전남 나주시 대호동 252, 동신대학교 한의과대학

· E-mail : hwdolsan@dsu.ac.kr, · Tel : 061-330-3524

· 접수 : 2005/10/19 · 수정 : 2005/12/05 · 채택 : 2005/12/14

서 정선한 익모초¹⁾ (*leonuri herba*)를 사용하였다.

2. 방법

1) 검액의 조제

익모초 100 g을 3,000 ml 환저 플라스크에 증류수 1,000 ml와 함께 120 분 가열하고 전탕액을 여과지로 여과하여 5,000 rpm으로 30 분 원심분리하여 상청액을 취하였다. 그 후 rotary vacuum evaporator (EYELA, Japan)에 넣어 100 ml로 감압 농축한 익모초 추출액 (*leonuri herba extract*, LHE)을 검액으로 사용하였다.

2) 정상 흰쥐의 뇌혈류역학 변화 관찰

① 국소 뇌혈류량 변화 측정

흰쥐를 stereotaxic frame (DKI, U.S.A.)에 고정시키고 정중선을 따라 두피를 절개하여 두정골을 노출시킨 후 bregma의 4~6 mm 측방, -2~1 mm 전방에 직경 5~6 mm의 두개창 수술을 시행하였다. 이때 두개골의 두께를 최대한 얇게 남겨 경막의 출혈을 방지하도록 하였다. Laser doppler flowmeter (Transonic Instrument, U.S.A.)용 needle probe(직경 0.8 mm)를 대뇌 (두정엽)피질 표면에 수직이 되도록 stereotaxic micromanipulator를 사용하여 뇌연막 동맥에 조심스럽게 근접시켰다. 일정시간 동안 안정시킨 후 실험 protocol에 따라 시료를 농도별 (0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.)로 투여한 다음 변화되는 국소 뇌혈류량 (regional cerebral blood flow, rCBF)을 각각 30 분 동안씩 측정하였다¹²⁾.

② 평균혈압 변화 측정

흰쥐를 urethane (750 mg/kg, i.p.)으로 마취시킨 후 체온이 37~38 °C로 유지될 수 있도록 heat pad 위에 복외위로 고정시켰다. 시료 투여 농도 (0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.)에 따른 평균혈압 (mean arterial blood pressure, MABP) 변화는 흰쥐의 대퇴동맥에 삽입된 polyethylene tube에 연결된 pressure transducer (Grass, U.S.A.)를 통하여 MacLab과 macintosh computer로 구성된 data acquisition system으로 각각 30 분 동안씩 측정하였다¹²⁾.

3) 정상 흰쥐의 뇌혈류역학 변화에 미치는 기전 관찰

LHE가 rCBF와 MABP 변화에 미친 작용기전을 알아보기 위하여 prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase 억제제 indomethacin(1 mg/kg, i.p., Sigma I7378) 그리고 cyclic guanosine monophosphate (cGMP)의 생성효소인 guanylate cyclase 억제제 methylene blue (10 µg/kg, i.p., Sigma M9140)를 전처치한 후 시료를 농도별 (0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.)로 투여한 다음 변화되는 rCBF와 MABP를 각각 30 분 동안씩 측정하였다¹³⁾.

3. 통계처리

LHE의 효과에 대한 통계처리는 student's t-test에 의하였고, p-value는 0.05 미만인 경우에만 유의성을 인정하였다¹⁴⁾.

실험성적

1. 국소 뇌혈류량 및 평균혈압 변화에 미치는 효과

LHE가 rCBF 및 MABP에 미치는 효과를 알아보기 위하여

LHE를 농도별 (0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.)로 투여한 다음 변화되는 rCBF 및 MABP를 관찰하였다(Fig. 1).

LHE를 투여하지 않은 정상 흰쥐의 rCBF (기저치)를 100.00±0.04%로 환산하였을 때, LHE 0.01 mg/kg을 투여하였을 때의 rCBF 변화는 108.46±0.04%로 기저치보다 증가되는 경향을 나타내었고, 투여 용량 (0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg)이 증가될수록 rCBF 변화는 각각 121.78±0.05%, 124.16±0.07%, 130.11±0.08%로 기저치보다 투여 용량 의존적으로 유의성 (P<0.05)있게 증가되었다.

LHE를 투여하지 않은 정상 흰쥐의 MABP (기저치)를 100.00±0.08%로 환산하였을 때, LHE를 용량별로 투여하였을 때의 MABP 변화는 각각 102.09±0.07%, 101.09±0.08%, 101.20±0.09%, 101.79±0.08%로 정상시와 비교하였을 때 변화되지 않았다.

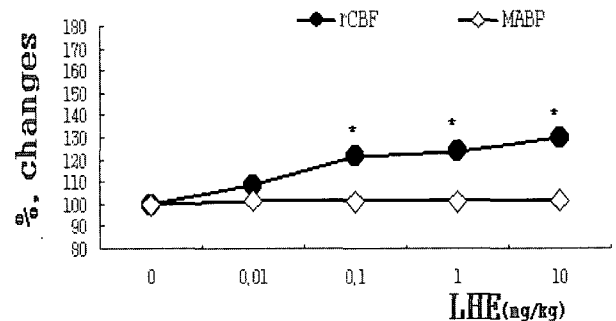


Fig. 1. Effects of LHE on the rCBF and MABP by injected dosage in normal rats. LHE : *leonuri herba extract*, 0 : After LHE non-injected, group-measured for 30 min, 0.01, 0.1, 1, 10 : After LHE (0.01, 0.1, 1.0, 10.0 mg/kg, i.p.) injected, group-measured for 30 min. rCBF : regional cerebral blood flow, MABP : mean arterial blood pressure. The present data were expressed as mean±SE of 6 experiments. * : Statistically significance compared with 0 group* (P<0.05).

2. LHE 투여로 변화된 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량의 작용기전 관찰

LHE 투여로 변화된 rCBF의 작용기전을 알아보기 위하여 LHE 투여로 유의성 있게 증가된 rCBF를 대조군으로, cyclooxygenase의 억제제인 indomethacin을 전처치한 다음 LHE 투여로 변화된 rCBF를 indomethacin 처리군 (IDN)으로, guanylate cyclase의 억제제인 methylene blue를 전처치한 다음 LHE 투여로 변화된 rCBF를 methylene blue 처리군 (MTB)으로 하였다(Fig. 2).

Indomethacin을 전처치하고 LHE를 투여하지 않았을 때의 rCBF (기저치)를 100.00±0.02%라 하였을 때, indomethacin 전처치한 후 LHE를 용량별로 투여하였을 때의 rCBF 변화는 각각 102.55±0.06%, 110.18±0.04%, 113.84±0.05%, 120.82±0.05%로 용량 의존적으로 증가되었으나 IDN군의 rCBF 변화는 대조군의 rCBF 변화보다 투여 용량에 의존해 유의성 (P<0.05)있게 감소되었다. Methylene blue를 전처치하고 LHE를 투여하지 않았을 때의 rCBF (기저치)를 100.00±0.02%라 하였을 때, methylene blue를 전처치한 후 LHE를 용량별로 투여하였을 때의 rCBF 변화는 각각 82.34±0.05%, 83.74±0.06%, 89.24±0.08%, 95.90±0.09%로 용량

의존적으로 증가되었으나 LHE를 투여하지 않았을 때보다 감소되었다. MTB군의 rCBF는 대조군의 rCBF 변화보다 투여 용량에 의존해 유의성 ($P<0.05$)있게 감소되었다.

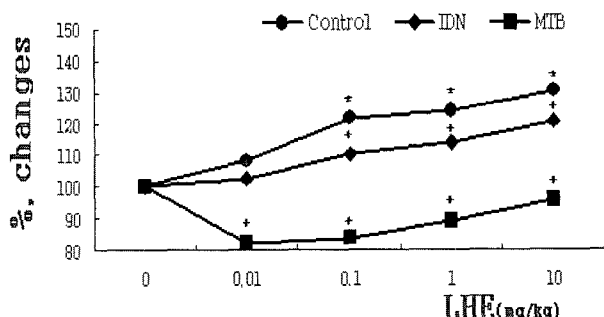


Fig. 2. Effects of pretreatment with indomethacin and methylene blue on the LHE-induced changed rCBF in normal rats. IDN : indomethacin (1 mg/kg, i.p.) treated group, MTB : methylene blue (10 μg/kg, i.p.) treated group, Control : LHE treated group 0 : After indomethacin or methylene blue treated but LHE non-treated, group-measured for 0 min, 0.01, 0.1, 1, 10 : After indomethacin or methylene blue treated and LHE (0.01, 0.1, 1.0, 10.0 mg/kg, i.p.) treated, group-measured for 30 min. Other legends are the same as Fig. 1. The present data were expressed as mean±SE of 6 experiments. * : Statistically significance compared with Control group(+ : $P<0.05$).

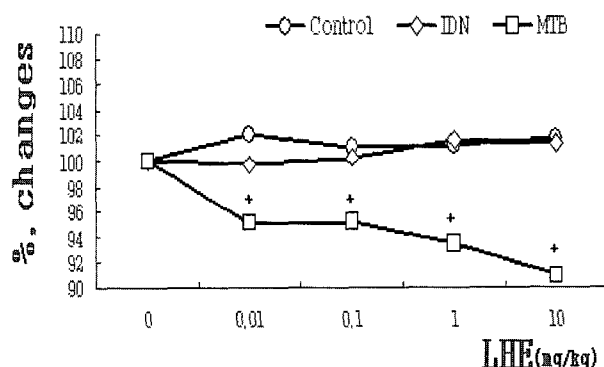


Fig. 3. Effects of pretreatment with indomethacin and methylene blue on the LHE-induced changed MABP in normal rats. Other legends are the same as Fig. 2. The present data were expressed as mean±SE of 6 experiments. + : Statistically significance compared with Control group(+ : $P<0.05$).

3. LHE 투여로 나타난 정상 흰쥐의 평균혈압 작용기전 관찰

LHE 투여시 변화되지 않은 MABP와 혈관 확장 인자와의 관계를 알아보기 위하여 LHE 투여시의 MABP를 대조군으로, indomethacin을 전처치한 다음 LHE 투여시의 MABP를 indomethacin 처리군 (IDN)으로, methylene blue를 전처치한 다음 LHE 투여시의 MABP를 methylene blue 처리군 (MTB)으로 하였다(Fig. 3).

Indomethacin을 전처치하고 LHE를 투여하지 않았을 때의 MABP (기저치)를 $100.00\pm0.08\%$ 라 하였을 때, indomethacin 전처치한 후 LHE를 용량별로 투여하였을 때의 MABP 변화는 각각 $99.75\pm0.08\%$, $100.24\pm0.07\%$, $101.69\pm0.06\%$, $101.41\pm0.07\%$ 로 투여 용량에 관계없이 변화되지 않았고, 대조군의 MABP와 유사하였다.

Methylene blue를 전처치하고 LHE를 투여하지 않았을 때의

MABP (기저치)를 $100.00\pm0.09\%$ 라 하였을 때, methylene blue를 전처치한 후 LHE를 용량별로 투여하였을 때의 MABP 변화는 각각 $95.08\pm0.09\%$, $95.23\pm0.06\%$, $93.47\pm0.05\%$, $90.93\pm0.05\%$ 로 용량 의존적으로 LHE를 투여하지 않았을 때보다 감소되었고, MTB군의 MABP 변화는 대조군의 MABP 변화보다 투여 용량에 의존해 유의성 ($P<0.05$)있게 감소되었다.

고찰

최근 식생활 및 정신적 스트레스 등으로 인하여 각종의 성인병과 노인성 질환들이 다발되고 있는데, 그 중에서도 뇌혈관계 질환의 발생빈도가 높아 사회적으로 많은 관심을 기울이고 있다. 정상적인 뇌혈류는 뇌조직에서 필요로 하는 산소와 포도당을 충분히 공급하기 위하여 50 ml/100 g/min만큼씩 전달되어야 하는데¹⁵⁾, 만약 뇌혈류량이 15~18 ml/100 g/min으로 감소되면 신경 접합부에서 신경자극이 완전히 전달되지 못하여 특징적인 등電性 뇌파가 나타나나 세포자체의 기능은 어느 정도 유지된다¹⁶⁻¹⁷⁾. 그러나 10 ml/100 g/min이하로 감소하게 되면 허혈성 뇌손상이 나타나게 됨으로써 이온성 장애, ATP 감소, 유리지방산이 증가되어 뇌신경세포를 포함한 뇌조직이 손상됨으로써 운동마비·지각마비 등의 신경학적 증상들이 출현하게 되는데¹⁸⁻²¹⁾, 이를 한의학에서는 중풍의 한 범주에 포함시켜 다루고 있다¹²⁻²³⁾.

익모초¹⁾는 꿀풀과에 속한 일년생 또는 이년생 초본인 익모초의 지상부를 건조시킨 것으로 약용으로는 여름철에 莖葉이 무성하고 꽃이 피기전에 채취하여 曬乾하여 사용한다. 익모초는 活血調經하고 利水退腫하는 효능을 갖고 있어 부녀자의 월경부조 등에 광범위하게 활용되고 있으며, 부중에도 사용되는 약물이다. 익모초에 대한 연구 활동을 살펴보면 정 등²⁾은 흰쥐의 대퇴동맥의 혈관관련 모델을 이용하여 혈관 운동성을 살펴본 결과 익모초가 혈관 수축력이 억제시킨다고, 신³⁾은 익모초의 약효 성분 연구에서 익모초의 정유가 자궁 평활근의 운동을 이완시킨다고, 박 등⁴⁾은 SHR 흰쥐를 이용해 항고혈압에 미치는 영향을 관찰한 결과 익모초 추출액이 혈압을 유의적으로 하강시킨다고 하였으며, 그 외에도 난소 저출 흰쥐에서 호르몬에 미치는 영향이²⁴⁾, alloxan으로 유발된 고혈당 흰쥐에서 혈당저하에 미치는 영향²⁵⁾ 등이 보고 되어있다.

뇌혈류 및 뇌질환에 대한 연구 동향을 살펴보면 祛風導痰湯과 清暈化痰湯 등의 祛痰之劑⁵⁻⁶⁾, 四君子湯과 六君子湯의 補氣之劑⁷⁾들이 뇌혈관을 확장시킴으로써 뇌혈류를 증가시켰다고 보고 되어 있고, 牛黃清心元과 星香正氣散의 芳香之劑⁸⁻⁹⁾, 滋陰健脾湯加味方的 滋陰之劑¹⁰⁾, 天麻半夏湯의 化痰之劑¹¹⁾들이 중대뇌동맥 폐색범으로 유발된 뇌허혈 병태 모델에 있어 허혈로 인한 뇌손상을 억제시켰다고 보고 되어있다.

익모초는 본초학적으로 利尿 및 活血調經 효과가 있지만 최근의 연구 결과들을 살펴보면 부인과 영역 뿐만 아니라 평활근에 미치는 영향 특히 혈관 운동성을 억제하는 등의 효과가 있기 때문에 뇌혈관에도 관여할 것으로 생각되었다. 그러나 지금까지의 뇌혈류역학에 관한 연구 보고에는 익모초를 활용한 연구가

이루어지지 않아 본 저자는 익모초를 이용하여 정상 흰쥐의 뇌혈류 및 평균 혈압에 미치는 영향을 관찰하는 동시에 그 작용기전을 확인하고자 하였다.

뇌혈류량은 뇌관류압에 비례하고 뇌혈관 저항에 반비례하는데, 뇌관류압은 생리적 상태하에서 뇌정맥압이 매우 낮은 평균동맥압에 비례하며, 뇌혈관저항은 뇌혈관직경의 4승에 반비례하기 때문에 정상적인 뇌혈류 유지를 위해 혈압이 하강될 경우 뇌혈관은 확장되어야 하고, 혈압이 상승하게 될 경우 반대로 뇌혈관은 수축되어야 한다²¹⁾.

LHE가 정상 흰쥐의 국소뇌혈류량 (rCBF) 및 평균혈압 (MABP) 변화에 미치는 효과를 알아보기 위하여 LHE를 용량별 (0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.)로 투여한 결과 rCBF는 투여 용량에 의존해 유의성 있게 증가되었지만 MABP의 변화는 나타나지 않았다. 이를 rCBF가 MABP 및 뇌혈관 직경에 비례한다는 측면에서 고찰해 보면 LHE 투여로 증가된 rCBF는 MABP가 변화가 없어 혈관의 직경이 확장함으로써 나타난 결과라 생각된다. 본 결과는 박 등⁴⁾의 결과와는 달리 나타났기 때문에 이에 대한 연구는 더욱 더 지속적으로 살펴보아야 할 것으로 판단되지만 정 등³⁾의 연구에서와 같이 혈관의 운동성을 이완시키는 것으로 나타나 익모초는 뇌혈관 평활근을 이완시키는 작용이 있음을 알 수 있었다.

혈관확장에 관여하는 인자로는 혈류 변화와 혈관내피세포에서 유리되는 prostaglandin 및 nitric oxide(NO) 등이 있다^{13,26)}. Prostaglandin은 renin-angiotensin계에 작용하는 약물로 혈관을 이완시키는 작용과 함께 혈압을 강하시키는 작용을 하고¹³⁾, NO 중 constitutive NO는 주위의 혈소관에 작용하여 혈소판내 세포전령 분자물질인 cGMP 양을 증가시키는 동시에 그의 생성효소로써 혈관을 이완시키는 guanylate cyclase도 활성화시킨다^{27,29)}. Indomethacin³⁰⁾은 prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase를 억제하는 약물이고, methylene blue³¹⁾는 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase를 억제하는 약물이다.

LHE 투여로 변화된 국소 뇌혈류량의 작용기전을 밝히고자 cyclooxygenase의 억제제인 indomethacin을 전처치한 후 LHE를 투여한 결과, IDN군의 rCBF는 대조군의 rCBF 변화보다 유의성 있게 감소되었고, methylene blue를 전처치한 후 LHE를 투여한 결과, MTB군의 rCBF는 대조군의 rCBF 변화보다 유의성 있게 감소되었으나 기저치보다도 더욱 감소되어 methylene blue를 전처치하면 정상시보다도 더욱 뇌혈관이 수축되는 것으로 생각된다. LHE 투여로 나타난 평균혈압과 혈관확장 인자와의 관계를 살펴보고자 indomethacin을 전처치한 후 LHE를 투여한 결과, IDN군의 MABP는 대조군과 같이 혈압의 변화가 나타나지 않은 반면 methylene blue를 전처치한 후 LHE를 투여한 MTB군의 MABP는 대조군의 MABP보다 투여 용량에 의존해 유의성 있게 감소되는 동시에 기저치보다도 감소되었다.

LHE 투여로 나타난 국소 뇌혈류량과 평균혈압의 변화, 혈관 확장 인자 억제제 전처치후 나타난 뇌혈류역학 변화 등을 고려할 때, Bakalova³²⁾ 등³³⁾이 indomethacin 치료로 rCBF가 감소되는 것은 cyclooxygenase와 관련이 있다는 보고와 일맥 상통하는

결과로 LHE 투여로 나타난 뇌혈류역학 변화의 기전은 cyclooxygenase와 매우 긴밀한 관련이 있는 것으로 생각된다.

이상의 결과, LHE는 cyclooxygenase에 관련되어 뇌혈관을 확장시킴으로써 국소 뇌혈류량을 증가시킨 것으로 생각되어 향후, 뇌허혈시 나타나는 뇌혈류역학 변동에 미치는 개선 효과를 관찰하고자 한다.

결 론

정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 (rCBF) 및 평균혈압 (MABP)에 미치는 효과를 실험적으로 구명하고자 익모초 추출액 (LHE)을 투여한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

LHE는 rCBF를 투여 용량에 의존해 유의성 있게 증가시킨 반면 MABP는 변화되지 않았다. IDN군의 rCBF 변화는 대조군에 비해 유의성 있게 감소되었지만 MABP의 변화는 대조군과 유사하게 나타났다. MTB군의 rCBF 및 MABP 변화는 대조군에 비해 유의성 있게 감소되었음은 물론 기저치보다도 감소되었다.

이상의 실험 결과, 익모초 추출액은 cyclooxygenase에 관련되어 뇌혈관을 확장시킴으로써 국소 뇌혈류량을 증가시킨 것으로 생각된다.

참고문헌

1. 全國韓醫科大學 本草學教授 共編. 本草學, 永林社, 서울, pp 422-423, 1999.
2. 정용발, 김형완, 이송득, 안덕균, 신혜승, 백태현, 최효영. 益母草 물추출물이 흰쥐 대뇌동맥의 혈관경련에 미치는 영향, 대한본초학회지 18(2):169-178, 2003.
3. 신순희. 익모초의 약효성분에 관한 연구(1), 생약학회지 15(2):104-107, 1984.
4. 박건규, 류재원, 최은경, 노환성. SHR를 이용한 송엽, 익모초 추출물의 항고혈압 작용, 응용약물학회지 8:27-31, 2000.
5. 宋錫鎭, 鄭鉉雨. 祛風導痰湯이 白鼠의 腦血流變化에 미치는 機轉研究, 東醫生理病理學會誌 16(1):99-103, 2002.
6. 金天中, 趙秀仁, 鄭鉉雨. 淸量化痰湯이 局所腦血流量에 미치는 實驗的 研究, 東醫生理病理學會誌 16(2):316-321, 2002.
7. 鄭鉉雨, 金義成. 四君子湯, 二陳湯, 六君子湯이 腦血流量學 變動에 미치는 實驗的 研究, 東醫生理病理學會誌 18(1):75-83, 2004.
8. 조규선, 정승현, 신길조, 이원철. 牛黃清心元이 중대뇌동맥 결찰로 유발된 뇌허혈에 미치는 영향, 대한한의학회지 22(1):78-89, 2001.
9. 김선영, 이원철. 흰쥐의 중대뇌동맥 결찰로 유발된 腦虛血에서 星香正氣散과 藿香正氣散이 神經細胞에 미치는 효과, 大韓韓醫學會誌 22(4):142-150, 2001.
10. 임광모, 정현우. 滋陰健脾湯加枳殼·天麻가 腦細胞 및 腦血流量學 變動에 미치는 영향, 동의생리병리학회지 17(1):64-70, 2003.
11. 梁起豪, 鄭鉉雨. 天麻半夏湯이 腦血流量學에 미치는 影響, 東醫生理病理學會誌 18(1):194-199, 2004.

12. Chen, S.T., Hsu, C.Y., Hogan, E.L., Maricque, H., Balentine, J.D. A model of focal ischemic stroke in the rat ; reproducible extension cortical infarction, *Stroke* 17:738-743, 1986.
13. 김경환. 이우주의 약리학 강의(제4판), 의학문화사, 서울, pp 82, 120-124, 146, 355, 397, 404, 432-442, 1998.
14. Snedecor, G.H. and Cochran, W.G. *Statistical Methods*, 6th ed. Ames, Iowa State Univ., 1967.
15. Kety, S.S., Schmidt, C.F. The nitrous oxide method for the man ; theory, procedure and normal values, *J. Clin Invest* 27:476-483, 1948.
16. Sharbrough, F.W., Messick, M.K. Jr., Sundt, T.M. Jr. Correlation of continuous electroencephalograms with cerebral blood flow measurements during carotid endarterectomy, *Stroke* 4:672-683, 1973.
17. Trojaborg, W., Boysen, G. Relation between EEG, regional cerebral blood flow and internal carotid artery pressure during carotid endarterectomy, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 34:61-69, 1973.
18. Harris, R.J., Symon, L., Branston, N.M., Bayhan, M. Changes in extracellular calcium activity in cerebral ischemia, *J. Cereb Blood Flow Metab.* 1:203-209, 1981.
19. Wieloch, T., Siesjo, B.K. Ischemic brain injury ; the importance of calcium, lipolytic activities and free fatty acids, *Pathol Biol(Paris)*. 30:269-277, 1982.
20. 의학교육연구원. 물리요법, 서울대학교 출판부, 서울, pp 399-403, 1996.
21. 대한신경외과학회. 신경외과학, 중앙문화사, 서울, pp 150-156, 275-279, 284-285, 299, 1997.
22. 나영설, 윤상협, 민병일. 최근 뇌졸중에 대한 역학적 고찰, *경희의학*, 7:280-286, 1991.
23. 中國中醫研究院廣安門醫院 : 實用中醫腦病學, 學苑出版社, 北京, pp 62-63, 1993.
24. 이창수, 강효신. 익모초와 사물탕가익모초가 난소를 적출한 웅성 백서의 호르몬에 미치는 영향, *대한한방부인과학회지* 9(1):1-16, 1996.
25. 서화중, 국현숙, 이명렬. 익모초녹즙이 가토의 간장장애 및 교혈당에 미치는 영향, *한국식품영양과학회지* 16(1):22-28, 1987.
26. 성호경. 생리학(제6판), 의학문화사, 서울, p 110, 1996.
27. Garthwaite, J., Charles, S.L. and Chess-Williams, R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the Brain, *Nature* 336:385-388, 1988.
28. Palmer, P.M.J., Ferrige, A.G. and Moncada, S. Nitric oxide release accounts for the biology activity of endothelium derived relaxing factor, *Nature* 327:524-526, 1990.
29. Shibuki, K. and Okada, D. Endogenous nitric oxide release required for long term synaptic depression in the cerebellum, *Nature* 349:326-328, 1991.
30. Wang, Q., Pelligrino, D.A., Paulson, O.B. and Lassen, N.A. Comparison of the effects of NG-nitro-L-arginine and indomethacin on the hypercapnic cerebral blood flow increase in rats, *Brain Res.* 641(2):257-264, 1994.
31. Iwamoto, J., Yoshinaga, M., Yang, S.P., Krasney, E. and Krasney, J. Methylene blue inhibits hypoxic cerebral vasodilation in awake sheep, *J. Appl Physiol.* 73(6):2226-2232, 1992.
32. Bakalova, R., Matsuura, T., Kanno, I. The cyclooxygenase inhibitors indomethacin and Rofecoxib reduced regional cerebral blood flow evoked by somatosensory stimulation in rats, *Exp. Biol. Med.* 227(7):465-473, 2002.
33. Okamoto, H., Ito, O., Roman, R.J., Hudetz, A.G. Role of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 endotoxin-induced cerebral hyperemia, *Stroke* 29(6):1209-1218, 1998.