대한한의학회지 제26권 제1호(2005년 3월)
J Korean Oriental Med 2005;26(1):115-122

원 저

천마추출물이 정상인의 뇌혈류에 미치는 영향

문상관, 김영석, 박성욱, 정우상, 고창남, 조기호, 배형섭

경희대학교 한의과대학 심계내과학교실

Effect of *Gastrodia Elata* BL Water Extract on Human Cerebral Blood Flow using Transcranial Doppler

Sang-Kwan Moon, Young-Suk Kim, Seong-Uk Park, Woo-Sang Jung, Chang-Nam Ko, Ki-Ho Cho, Hyung-Sup Bae

Deptartment of Cardiovascular and Neurologic Diseases (Stroke Center), College of Oriental Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea
Institute of Oriental Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

Background and objective : *Gastrodiae Rhizoma* (GR), the rhizoma of Gastrodia elata BL., is one of the popular drugs to treat headache, dizziness, blackout, numbness of limbs, hemiplegia, facial paralysis, dysphrasia, and infantile convulsions. It has been reported that it provides an antihypertensive effect and lowers cerebrovascular resistance in animal experiments. However, there has been no data about these effects with human subjects. In this study, the author examined the effect of Gastrodiae water extracts on blood pressure and cerebrovascular reactivity in human subjects.

Methods : We selected 16 normal volunteers, who were divided into 2 groups: Gastrodiae extract administration group and placebo (creamy powder) group. Using transcranial Doppler ultrasound, we monitored changes of mean flow velocity and breath-holding induced CO2 reactivity of middle cerebral artery in both groups. Mean blood pressure, heart rate and PETCO2 were measured using Compact Anesthesia Monitor. In both groups, all evaluation was performed during basal condition, and repeated at 30, 60, and 90 min after administration.

Results : Gastrodiae extract decreased CO2 reactivity after administration, reaching the lowest level at 90 minutes (-29.1% vs. basal level), which showed significant difference compared with the placebo group ($p = 0.004$). In the placebo group, the pulse rates tended to decrease over time (at 90 minute, -5.2% vs. basal level) while in the Gastrodiae group the values showed nearly no change, which showed significant difference between both groups ($p = 0.036$). However, the changes of mean blood pressure and mean flow velocity did not show significant difference between both groups.

Conclusion : This study demonstrated that Gastrodiae extract significantly decreased breath-holding induced CO2 reactivity. This result suggests that the clinical effect of Gastrodiae extract might be caused by increasing cerebral blood flow via dilation of cerebral resistant vessels instead of antihypertensive effect.

Key Words: *Gastrodiae Rhizoma*, transcranial Doppler ultrasound, cerebral blood flow, cerebrovascular reactivity, mean blood pressure, pulse rate

· 접수 : 2004년 9월 3일 · 논문심사 : 2005년 1월 12일
· 채택 : 2005년 2월 4일

· 교신저자 : 문상관. 서울시 동대문구 회기동1번지 경희의료원 한방병원 제2내과(우편번호:130-702)
(Tel:02-958-9289, Fax:02-958-9134, E-mail : skmoon@khu.ac.kr)

* 이 연구는 2003년도 경희대학교 지원에 의한 결과임

서 론

天麻는 난초과(Orchidaveae)에 속한 다년생 기생초본인 천마(Gastrodia elata BL.) 및 동속근연식물의 근경을 건조한 것[1-3]으로 신농본초경 중품에 赤箭으로

기재되어 있으며, "味辛溫 主殺鬼精物蠱毒惡氣 久服益氣力 長陰 肥健 輕身 增年"이라고 하였다. 平肝熄風, 定痙止痙의 효능이 있어 두통, 현훈, 肢體痲木, 小兒驚風, 癲癎抽, 破傷風證 등을 치료하는데 사용되어 왔다[3-5].

지금까지 이루어진 天麻의 약리에 대한 연구에 의하면 천마에는 주로 vanillyl alcohol, vanillin 및 gastrodin 등이 함유되어 있다고 알려져 있으며[4,5], 중추신경계통에 대해 진정작용, 항경궐작용 및 진통작용 등이 있다고 알려져 있으며, 면역기능의 증강작용과 장관운동을 촉진시키는 작용이 보고되어 있다[4]. 심혈관계통에 대하여 심근의 수축에는 영향을 주지 않으면서 심박율을 감소시키는 작용, 심근세포의 대사 촉진작용, 심근세포의 손상에 대한 저항력의 증강작용, 관상동맥의 혈류량을 증가시키는 작용 및 혈관이완작용 등이 보고[4]되어 있다. 국내에서도 天麻의 항고혈압작용에 관한 연구[6,7], 4-Vessel Occlusion으로 유발한 흰쥐 전뇌허혈에 대한 신경보호 효과에 관한 연구[8], 파킨슨병에서의 도파민성 신경세포손상에 대한 천마의 방어효과에 관한 연구[9] 및 고콜레스테롤식이 랫드에서 천마혼합액의 혈액개선 효과에 관한 연구[10]가 있었다. 그러나 임상적으로 많은 효과를 보이는 뇌혈관질환과 관련하여 天麻가 사람의 뇌혈류에 미치는 영향에 관한 연구는 아직 보고된 바가 없었다.

한편 경두개 도플러(Transcranial doppler, TCD)는 Doppler effect를 이용하여 두개강내 혈류의 속도와 방향 등을 측정하여 두개강내 혈류역학적인 변화를 평가하는 장비로서, 1982년 Aaslid 등의 보고이후 많은 연구 및 임상에 응용되고 있다. 특히 TCD는 약물효과에 의한 뇌혈류속도의 변화 등을 반복적으로 측정할 수 있는 장점이 있어 최근에는 이를 이용하여 뇌혈관에 미치는 약물의 효과를 평가하는 연구들[11-14]이 보고되고 있다. 또한 저자 등의 기존연구[15-17]를 통해서도 TCD를 이용하여 한약물 또는 한방치료가 뇌혈류에 미치는 영향을 평가하여 보고한 바가 있다.

본 연구에서는 정상인을 대상으로 하여 대뇌반구에 공급하는 혈액의 80%를 담당하고 있어 두개강내의 혈류변화를 대변할 수 있는 중대뇌동맥에 대하여 TCD를 이용하여 天麻추출물(엑기스) 투여전후의 뇌혈류속도, 뇌혈관반응도 및 각종 혈류지수를 측정, 평가함으로서 천마가 뇌혈류역학에 미치는 영향에 대하여 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

20세 전후의 건강한 남자 지원자 16명을 대상으로 하였다. 이들 대상자 중에는 심장질환이나 고혈압의 과거력이 없었고 최소한 검사 10시간 전부터 담배, 술, 커피를 금하도록 하였다. 대상자는 무작위적인 방법으로 2가지 군으로 나누었으며 1군은 천마 엑기스 투여군(시험군, n=8)으로 다른 1군은 위약 투여군(대조군, n=8)으로 하였다. 시험군의 평균연령은 24.7±1.8세 (모두 남자)이었고, 대조군은 24.4±0.5세 (모두 남자)이었다.

2. 시험약제

연구에 사용된 시험약제는 경희의료원 한방제제해설집에 기재된 천마 Extract (코드번호 HH 169)이었다. 시험약은 경희대학교 한의과대학 부속한방병원 약제과에서 구입한 천마(Gastrodia elata BL.) 물전탕액을 박막유하식 감압농축기를 이용하여 고형분 30%가 되도록 농축하였고 이 농축액을 분무건조기를 이용하여 분말로 제조하였으며 Extract 1포(6g)는 천마 약재 14.8g에 해당하는 분량이다. 시험군에게는 시험약 1포를 따뜻한 물에 녹여 복용하게 하였다. 대조군에게는 위약효과를 내기 위하여 500mg 캡슐 속에 시중에서 구입한 프림 (프리마, 동서식품)을 담아 사용하였고 2캡슐을 물로 복용하게 하였다.

3. 검사방법

대상자를 안락의자에 반앙와위로 최소 10분간 안정시킨 후 검사를 시작하였다. 뇌혈류 측정을 위하여 Multi-Dop X4 system (DWL, Germany)을 사용하였고 검사 mode를 1 channel 1 depth monitoring으로 하고

2 Mhz probe를 사용하여 우측 중대뇌동맥에서 평균 혈류속도를 측정하였다. 이때 중대뇌동맥의 측정깊이(depth)는 측두창으로부터 5.0-6.0 Cm로 하였으며 사용된 sample 및 gain값은 혈류의 파형이 가장 잘 유지되는 값으로 하였다. 우측 중대뇌동맥을 확인한 다음 probe holder (LAM-Rack, DWL, Germany)를 이용하여 probe를 고정시켰으며 wave record 모드를 이용하여 우측 중대뇌동맥의 평균 혈류속도를 연속적으로(처치 전과 후까지 지속적으로) monitoring하고 하드디스크에 데이터가 저장되도록 하였다. 또한 뇌혈관 반응도 평가를 위하여 호흡중지를 이용한 CO2 Reactivity를 평가하였다. 이를 위하여 대상자들에게 심호흡을 하지 않고 정상호흡 중에 호흡을 중지하도록 지시한 다음 30초동안 호흡을 중지하도록 한 후 다시 정상 호흡을 하게 하였다. 이와 같은 과정들을 Event mark로 표시하여 하드디스크에 저장되도록 하였다.

동시에 뇌혈류에 영향을 줄 수 있는 변수를 평가하기 위하여 CardiocapTM/5 (Datex-Ohmeda, Finland)를 이용하여 대상자의 비침습적 평균혈압, 맥박수 및 호기시 CO_2($PECO_2$)를 뇌혈류측정과 동시에 지속적으로 monitor하였으며 S/5 Collector 프로그램이 장착된 PC와 연결하여 모든 데이터들이 연속적으로 하드디스크에 저장되도록 하였다. 이와 같은 장치들은 측정 시작시부터 종료시까지 계속 유지하게 하였다(Fig. 1).

4. 변수 측정 및 평가 방법

먼저 안정시에 평균혈류속도, 뇌혈관반응도, 평균혈압, 맥박수, 호기시 CO_2($PECO_2$)를 측정하였고 시험약 및 대조약을 1회 경구 투여한 후 30분, 60분, 90분에 각각 동일한 측정을 시행하였다.

CO_2 Reactivity의 계산은 하드디스크에 저장된 데이터에 대한 off-line analysis를 이용하였다. 각 평가시점(안정시, 복약후 30분, 60분, 90분)에서 호흡중지 중에 나타난 혈류속도의 변화율을 구하기 위하여 호흡중지기간을 'interval' 로 선택한 후 F2 function key를 이용하여 이때의 혈류속도변화평균을 컴퓨터 시스템에서 자동적으로 계산되게 하였으며 그 결과 뇌혈관 반응도는 % per minute로 표현하였다.

또한 각 평가시점의 평균혈류속도 (Mean blood flow velocity, Vm)는 해당 시점의 5분 동안의 혈류속도 평균값을 구하였다. 그 외 평균혈압 및 맥박수는 S/5 Collector 프로그램에 저장된 데이터를 분석하였으며 각 평가시점 기준으로 20-30분 동안의 평균값을 구하였다.

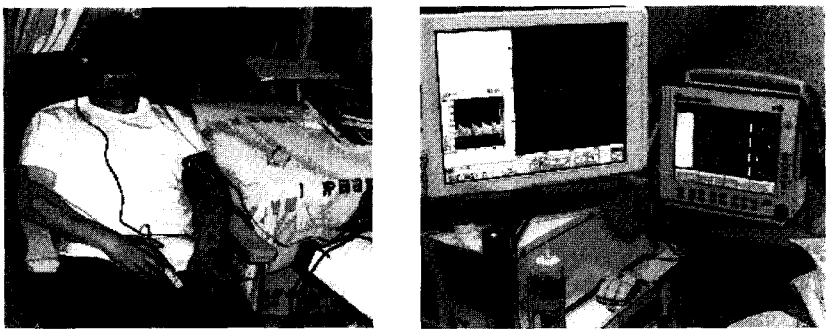

Fig. 1. A example of study procedure, (Left) a subject was monitored by monitoring devices, (Right) transcranial Doppler and Compact Anesthesia Monitor.

5. 통계 분석방법

데이터 분석은 SPSS ver 10을 이용하였으며 모든 측정된 data는 평균±표준편차로 표기하였다. 천마엑기스 투여군과 대조군 간의 뇌혈류속도, 뇌혈관반응도, 평균혈압, 맥박수의 차이를 평가하기 위하여 repeated measure of ANOVA를 이용하여 분석하였다. 분석결과 p-value가 0.05이하인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

천마투여군에서 호흡중지로 유발한 뇌혈관반응도는 약물복용후 시간이 경과함에 따라 감소경향을 나타내었고 90분에 안정시에 비하여 29.1%가 감소하여 최저치를 나타내었다. 이에 비하여 대조군은 90분에 14.4% 감소한 결과를 보여 천마투여군에 비하여 감소폭이 적었으며 변화율에 대한 양 군간의 비교에서 유의한 차이를 나타내었다(Between-Subjects Effects: p-value = 0.004)(Table 1, Fig. 2).

평균혈압은 천마투여군과 대조군에서 모두 점차 증가경향을 보였으며 복약후 90분에 안정시에 비해 각각 9.4%, 5.3%로 최고치를 나타내어 시간경과에 따른 유의한 증가를 나타내었다 (Within-Subjects Effects: p = 0.000). 그러나 천마투여군과 대조군 간의 비교에서 유의한 차이는 나타나지 않았다 (Between-Subjects Effects: p-value = 0.107)(Table 1, Fig. 3).

맥박수는 대조군에서 시간경과에 따라 감소 경향을 나타내어 90분에 안정시의 5.2%로 최대 감소치를 나타내었으나 천마투여군에서는 시간에 따른 변화를 나타내지 않았고 이에대한 양 군간 비교에서 유의한 차이를 나타내었다(Between-Subjects Effects: p-value = 0.036)(Table 1, Fig. 4).

평균혈류속도는 천마투여군과 대조군 모두 시간경과에 따라 유의한 변화를 나타내지 않았고 군간의 유의한 차이도 나타나지 않았다(Table 1, Fig. 5).

고 찰

본 연구에서 사용한 TCD는 Doppler effect를 이용하여 두개강내 혈류의 속도와 방향 등을 측정하여

Table 1. Mean Values of the Hemodinamic Variables Recorded at 30-min Intervals in Experimental and Control Subjects

	Baseline	30 min % change	60 min % change	90 min % change
CM-group (n=8)				
CVR*	111.8 (30.4)	99.7 (28.7)	91.7 (26.6)	84.9 (33.8)
		-8.8 (22.7)	-14.3 (30.3)	-29.1 (18.7)
HR* (beats/min)	61.5 (7.6)	61.5 (8.1)	60.3 (7.0)	61.0 (5.5)
		-0.1 (2.2)	-1.9 (3.7)	-0.4 (5.3)
MBP** (mmHg)	87.7 (8.4)	90.5 (9.5)	93.4 (10.0)	96.0 (10.3)
		3.2 (3.9)	6.6 (5.1)	9.4 (4.9)
MFV (cm/sec)	59.4 (11.4)	55.8 (10.4)	55.1 (11.5)	56.0 (11.1)
		-5.8 (3.9)	-7.2 (7.5)	-5.3 (8.8)
Control-group (n=8)				
CVR	99.5 (26.9)	92.5 (40.3)	98.0 (24.9)	86.9 (24.1)
		-8.9 (21.9)	-0.3 (11.8)	-14.4 (15.1)
HR (beat/min)	70.2 (4.1)	67.5 (5.2)	67.0 (5.8)	66.5 (5.7)
		-3.9 (2.5)	-4.6 (3.9)	-5.2 (5.9)
MBP** (mmHg)	93.0 (9.8)	92.9 (8.6)	96.1 (8.3)	97.7 (9.2)
		0.1 (3.7)	3.7 (5.0)	5.3 (3.6)
MFV (cm/sec)	67.1 (10.9)	64.1 (12.3)	64.2 (10.8)	65.3 (10.9)
		-4.8 (6.4)	-4.2 (7.8)	-2.6 (5.7)

Values are mean (SD).
CM group; experimental group, CVR; cerebrovascular reactivity, HR; heart rate, MBP; mean blood pressure, MFV; mean flow velocity
*; Between-Subjects Effects: $p<0.05$, **; Within-Subjects Effects: $p<0.05$

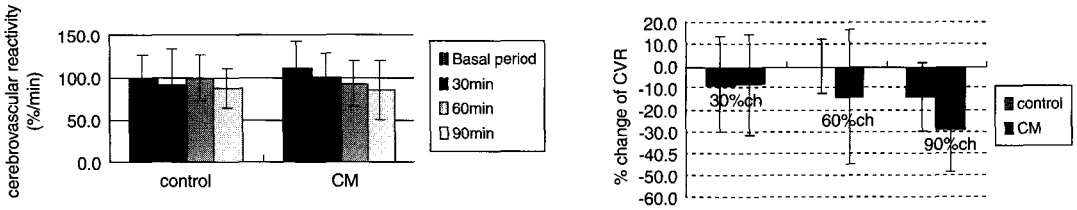

Fig. 2. Mean values of cerebrovascular reactivity and % change of CVR in basal conditions and at several times after administration in experimental and control subjects.

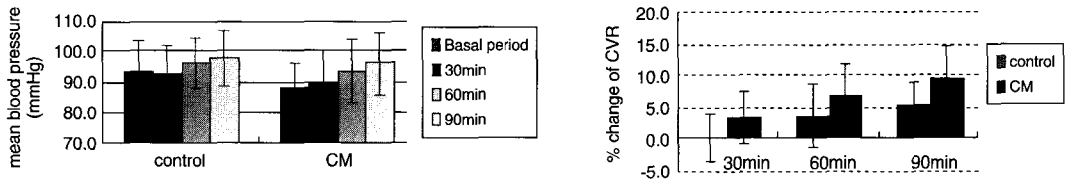

Fig. 3. Mean values of mean blood pressure and % change of MBP in basal conditions and at several times after administration in experimental and control subjects.

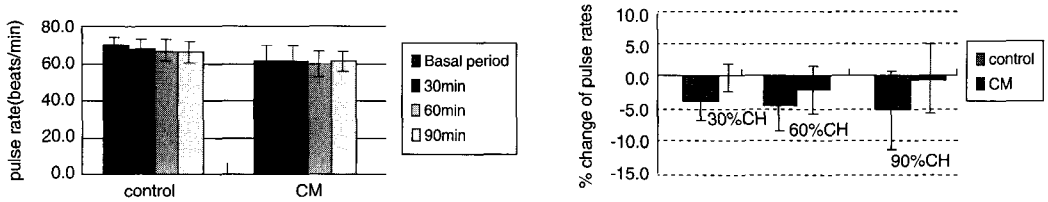

Fig. 4. Mean values of pulse rate and % change of PR in basal conditions and at several times after administration in experimental and control subjects.

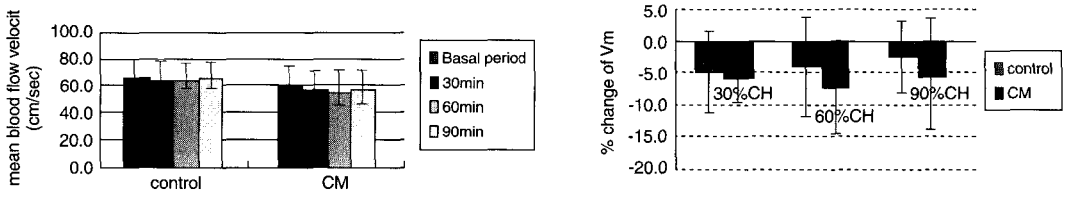

Fig. 5. Mean values of mean blood flow velocity and % change of MBFV in basal conditions and at several times after administration in experimental and control subjects.

두개강내 혈류역학적인 변화를 평가하는 장비로서, 약물효과에 의한 뇌혈류속도의 변화 등을 반복적으로 측정할 수 있는 장점이 있다. 이와 관련하여 Dahl 등[13]은 Nitroglycerin이 뇌순환에 미치는 영향을 평가하기 위하여 TCD와 SPECT를 이용하여 정상인의 중대뇌동맥에 대한 약물투여 전후의 혈류속도 및 혈관직경의 변화에 대하여 보고하였고, Markus 등[12]은 *indomethacin, asprine, sulindac*이 뇌혈류순환에 미치는 영향을 평가하기 위하여 TCD를 이용하여 약물투여 전후의 정상 중대뇌동맥 혈류속도 및 뇌혈관반응도의 변화를 비교하여 보고한 바가 있으며, Silvestrini 등[14]은 담배흡연이 뇌혈류에 미치는 영향에 관하여 TCD를 이용하여 흡연전후의 중대뇌동맥의 혈류속도 및 뇌혈관반응도를 비교하여 보고하였다. 국내에서도 박 등[11]은 정상인을 대상으로한 니트로글리세린 투여후의 두개내 혈류속도의 변화에 대한 연구에서 TCD를 이용하여 약물투여 전후의 중대뇌동맥의 혈류속도를 측정하여 보고하였고, 저자 등[15]도 TCD를 이용하여 우황청심원이 뇌혈류 및 뇌혈관반응도에 미치는 영향에 관하여 보고한 바가 있다. 그러므로 뇌혈관에 미치는 약물의 효과를 평가하는 기기로서 TCD의 효용에 관한 근거는 충분하다고 할 수 있다.

본 연구의 평가항목 중 뇌혈관반응도는 뇌의 대사에 대한 뇌혈관의 반응능력이라고 알려져 있고[14], 뇌세혈관의 확장능력(또는 예비력)으로 정의되기도 한다[18]. 뇌혈관반응도가 저하되는 것은 뇌혈관의 저항성이 감소된 때문으로 설명된다[14]. 본 연구에서 사용한 뇌혈관반응도 평가법은 Widder 등[19,20]이 소개한 CO2 Reactivity 평가방법으로 30초 정도의 호흡중지 후에 나타난 뇌혈류속도의 변화를 계산하는 방법으로 비교적 간단하게 뇌혈관반응도를 평가할 수 있는 방법으로 알려져 있다. 연구결과 천마투여군에서 대조군에 비해 유의하게 뇌혈관반응도가 저하된 것은 천마 복용후 뇌 세동맥의 저항성이 감소되어 뇌혈류의 증가를 의미한다고 할 수 있다. 이 결과는 천마 1g/kg를 mice에게 정맥 주사한 후 말초혈관과 관상동맥의 저항성이 저하되었고 혈류가 유의하게 증가되었으며 천마를 관상동맥 또는 경동맥에 직접 주사한 후 혈관저항성이 상당한 정도로 감소되었고, 관상동맥과 뇌혈류를 증가하였다는 기존보고[21]와 일치하는 결과이다. 이와 같은 결과는 천마 경구복용으로 인한 뇌혈관저항성의 저하가 頭痛, 眩暈, 肢體麻木 등 뇌혈관질환에 대한 천마의 임상적 효능의 기전 중 하나로 설명될 수 있다.

본 연구에서 천마투여군과 대조약투여군에서 모두 시간에 따라 유의한 혈압 상승의 결과를 나타내었으나, 천마투여군과 대조군 간의 의미있는 차이는 나타나지 않아 기존에 알려진 천마의 강압효능은 관찰되지 않았다. 이는 기존의 연구 중 천마 1g/kg를 mice에게 정맥 주사한 후 유의한 혈압강하작용은 관찰되지 않았다는 보고[21]와는 일치하였지만 실험적으로 천마가 강압효능이 있다는 몇몇 연구와는 다른 결과이다. 이와 관련하여 성 등[6]은 SHR에 천마 5g/kg에 해당하는 물추출물을 경구투여한 결과 투여 후 2시간에 8.7%의 최대혈압강하율을 나타내었고, S.D.계 수컷 흰쥐의 평균동맥압에 대해 용량의존적인 혈압하강효과를 나타내었으며 이러한 혈압강하의 기전은 직접 혈관이완작용을 통하여 작용하지 않고, ACE 활성저해를 통하여 나타남을 관찰하였다고 보고하였다. 또한 양 등[7]은 SHR에 천마 수침엑기스(2.5g/kg)를 경구투여한 결과 투여 3시간 후부터 유의한 혈압감소가 나타났고 3시간동안 지속되었으며 혈장 norepinephrine농도를 감소시켰다고 보고하였다. 중국의 연구[4]에서도 흰쥐와 가토에 천마주사액을 정맥주사했을 때 신속한 강압작용을 나타내어 최대 73%까지 강압효과가 있었고 1시간에서 1시간 30분 이상 지속되었음이 보고되었다. 이와 같이 천마의 강압효능에 대한 기존 보고와 본 연구결과의 차이점이 나타난 데에는 몇 가지 이유가 제시될 수 있다. 첫째, 기존 연구에서는 대개 흰쥐나 mouse를 대상으로 하였고, 동물과 사람의 種의 차이가 있으므로 이로 인한 결과의 차이가 예상될 수 있다. 둘째, 약물투여 후 나타나는 약물동력학적 작용이 발현되는 시간에 관한 것으로서 본 연구에서는 약 투여 후 90분까지 효능을 평가하여 천마투여군과 대조군간에 유의한 혈

압변동의 차이를 관찰할 수 없었다. 그러나 실제 한 약물은 장내 대사를 거친 후 약효가 발현되는 경우가 많으므로[22,23] 90분 이후에 강압효과가 나타날 가능성도 배제할 수 없다. 따라서 향후 관찰시간을 연장한 연구의 필요성이 있다. 셋째, 본 연구에서 사용한 천마의 용량으로 대조군과 유의한 혈압변화의 차이를 보이지 않은 만큼 향후 더 많은 용량에 대한 연구의 필요성이 있다. 그러나 본 연구에 사용한 천마엑기스의 1회 용량이 천마 약재 14.8g에 해당하는 용량으로 실제 임상적으로 적지 않은 양에 해당하므로, 이보다 많은 양에서 강압효과가 나타난다 하더라도 의미가 없을 수 있다. 또한 본 연구결과는 정상인을 대상으로 하였으므로 실제 고혈압환자에게 연구결과를 적용하기에는 적절하지 않을 것이므로 향후 환자를 대상으로 연구를 진행할 필요성이 있다.

본 연구결과 대조군에서 시간에 따라 맥박수가 감소한 반면 천마투여군에서는 맥박수 변동이 거의 없어 두 군간의 비교에서 유의한 차이가 나타났다. 본 실험에서 양 군의 대상자들은 동일하게 100-120분 동안 안락의자에서 반앙와위의 자세를 유지하였으므로 대조군에서와 같이 안정으로 인한 맥박수의 감소가 기대되었는데 천마투여군에서는 맥박수 감소 효과가 나타나지 않았다. 이는 대조군에서 나타난 맥박수 감소효과가 천마투여군에서 억제된 결과로 부교감신경의 흥분 억제와 관련이 있음을 추정할 수 있으나 본 실험에서는 HRV검사 등 자율신경 기능평가가 이루어지지 않았으므로 향후 이를 이용한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구의 보완사항으로 대조군과 천마투여군 모두에서 시간에 따른 유의한 혈압상승이 나타난 점과 관련하여 실험과정상 혈압변동에 영향을 주는 요소에 관해 고려할 필요가 있음을 의미한다. 실제로 지속적인 뇌혈류 monitoring을 위해 착용한 probe holder는 일정시간이 경과한 후 귀에 불쾌감을 유발하는 경우가 있어 이로 인한 스트레스 반응이 자율신경계의 변화 등 측정변수에 영향을 미칠 가능성을 배제할 수 없다. 따라서 향후 이에 대한 실험과정상의 보완점이 필요할 것으로 생각된다. 그러나 본 연구에서 천마투여군과 대조군에서 이와같은 조건이 동일하게 유지되었으므로 이로 인해 양 군간의 차이를 평가하는데 오류가 발생하였을 가능성은 거의 없었을 것으로 생각된다.

결론적으로 정상인을 대상으로 한 연구에서 천마투여군과 대조군 간에 약물투여후 뇌혈관반응도 및 맥박수 변화에서 유의한 차이를 나타냈고, 혈압은 천마투여군과 대조군 간에 유의한 차이가 나타나지 않았다. 이러한 결과는 두통, 현훈 등 뇌혈관질환에 대한 천마의 임상적 효능이 기존에 알려진 강압작용에 의한 것이라기보다는 뇌혈관 저항성을 저하한 데 기인한 것일 가능성을 제시한다.

참고 문헌

1. 신길구. 신씨본초학. 서울:수문사. 1988:288-90.
2. 신민교. 원색 임상본초학. 서울:남산당. 1986:656-7.
3. 이상인, 안덕균. 본초학. 서울:영림사. 1994:504-5.
4. 곽력궁, 음건. 중약현대연구여임상응용. 북경:학원출판사. 1994:140-5.
5. 강소신의학원. 중약대사전. 상해:상해과학기술출판사. 1979:315-7.
6. 성은진, 김호철, 안덕균. 천마의 항고혈압작용에 관한 연구. 대한본초학회지. 1997;12(2):51-61.
7. 양재하, 권용준, 김미려. 천마엑기스가 Spontaneously Hypertensive Rat에서 혈압 및 혈장 Catecholamine 함량의 변화에 미치는 영향. 대한한의학회지. 1995;16(2):433-46.
8. 김호철, 안덕균. 천마의 4 Vessel Occlusion으로 유발한 흰쥐 전뇌허혈에 대한 신경보호 효과. 대한본초학회지. 1999;14(1):121-9 .
9. 김호철, 이복남, 김용식, 이상인. 파킨슨병에서 도파민성 신경세포손상에 대한 천마의 방어효과에 관한 연구. 대한본초학회지. 1999;14(1):103-9 .
10. 이영선, 한옥경, 전태원, 이은실, 김광중, 배재칠, 김효정. 고콜레스테롤 식이 랫드에서 천마혼합액의 혈액개선 효과. 동의생리병리학회지. 2002;16(2):226-32.
11. 박일, 장경식, 안기완, 최연수, 국기용, 홍순표. 정상인

에서 도플러 초음파술을 이용하여 측정한 니트로글리세린 투여후 두개내 혈류속도의 변화. 대한내과학회지. 1995;48(4):510-7.

12. Hugh S. Markus, Patrick Vallance, Martin M. Brown. Differential effect of three cyclooxygenase inhibitors on human cerebral blood flow velocity and carbon dioxide reactivity, Stroke. 1994;25:1760-4.
13. Arve Dahl, David Russell, Rolf Nyberg-Hansen, Kjell Rootwelt. Effect of nitroglycerin on cerebral circulation measured by transcranial Doppler and SPECT, Stroke. 1989;20:1733-6.
14. Mauro Silvestrini, Elio Troisi, Maria Matteis, Letizia Maria Cupini, and Giorgio Bernardi. Effect of smoking on cerebrovascular reactivity, Journal of cerebral blood flow and metabolism. 1996;16:746-9.
15. 김영석, 문상관, 고창남, 조기호, 배형섭, 이경섭. 우황청심원이 정상인의 뇌혈류 및 혈압에 미치는 영향, 한방내과학회지. 1999;20(1):222-31.
16. 문상관, 조기호, 고창남, 김영석, 배형섭, 이경섭. 뇌경색 환자의 뇌혈류에 대하여 건측 및 환측 침치료가 미치는 영향에 관한 비교 연구, 경희의학. 2000;16(1):94-101.
17. 박성욱, 문상관, 고창남, 조기호, 김영석, 배형섭, 이경섭. 뇌경색환자의 혈압 · 맥박 및 뇌혈류에 대하여 수구 · 승장혈 전침자극이 미치는 영향, 경희의학. 1997;13(4):390-403.
18. Poli L, Secreto P, Bo M, Zanocchi M. Cerebral vasomotor reactivity : functional tests. Clin Ter. 1996; 147(12):635-44.
19. Widder B. Use of breath holding for evaluating cerebrovascular reserve capacity. Stroke. 1992;23: 1680.
20. Markus HS, Harrison MJG. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Dopplers, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. Stroke. 1992;23:171-4.
21. Chang Hson-Mou, But Paul Pui-Hay. Pharmacology and Applications of Chinese Materia Medica Vol. I. Singapore:World Scientific. 2001:171-5.
22. Yu Ki-Ung, Jang Il-Sung, Kang Keung-Hyung, Sung Chung-Ki, Kim Dong-Hyun. Metabolism of Saikosaponin c and Naringin by Human Intestinal Bacteria. Arch. Pharm. Res. 1997;20(5):420-4.
23. Kim Dong-Hyun, Jang Il-Sung, Lee Hyeong-Kyu, Jung Eun-Ah, Lee Kyeu-Yup. Metabolism of Glycyrrhizin and Baicalin by Human Intestinal Bacteria. Arch. Pharm. Res. 1996;19(4):292-6.