

방사선이 조사된 오갈피 나무의 추출물이 비만 생쥐의 체중 및 혈청내 지질 함량, 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량과 혈압에 미치는 실험적 효과

정현우* · 조수인 · 김형우 · 정 선 · 전병관¹ · 김계엽²

동신대학교 한의과대학, 1: 동신대학교 환경공학과, 2: 동신대학교 물리치료학과

Experimental Effects of *Acanthopanax sessiliflorus* S_{EEM} Extracts Following Gamma-ray Irradiation on the Body Weight and Serum Lipid Level in Obesity-induced Mice, Regional Cerebral Blood Flow and Blood Pressure in Normal Rats

Hyun Woo Jeong*, Su In Cho, Hyung Woo Kim, Sun Jeong, Byung Gwan Jeon¹, Gye Yeop Kim²

College of Oriental Medicine, Dongshin University, 1: Department of Environmental Engineering, Dongshin University, 2: Department of Physical Therapy, Dongshin University

This experimental study was designed to investigate the effects of *Acanthopanax sessiliflorus* S_{EEM} extracts following gamma-ray irradiation on the change of weight, the serum total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride, free fatty acid, total lipid, phospholipid level in obese mice induced by high fat diet, and the change of regional cerebral blood flow (rCBF) and blood pressure (BP) in normal rats. Experimental materials were as follows ; 10AS was the bark powder of *Acanthopanax sessiliflorus* S_{EEM} stems which was exposed in 10 kGy electron beam, 10AR was the bark powder of *Acanthopanax sessiliflorus* S_{EEM} roots which was exposed in 10 kGy electron beam, 100AS was the bark powder of *Acanthopanax sessiliflorus* S_{EEM} stems which was exposed in 100 kGy electron beam. Experimental groups were as follows ; Normal group was fed with normal diet and administered with distilled water during 5 weeks, Control group was fed with high fat diet and administered with distilled water during 5 weeks, Sample A group was fed with high fat diet and administered with 10AS of 300 mg/kg/mouse/day during 5 weeks, Sample B group was fed with high fat diet and administered with 10AR of 300 mg/kg/mouse/day during 5 weeks, Sample C group was fed with high fat diet and administered with 100AS of 300 mg/kg/mouse/day during 5 weeks. The results were as follows ; Sample A group, Sample B group and Sample C group were significantly decreased body weight and the serum LDL-cholesterol, triglyceride, total lipid level in comparison with Control group. Sample A group, Sample B group and Sample C group were significantly increased the serum HDL-cholesterol level in comparison with Control group. Sample B group and Sample C group were significantly decreased the serum total cholesterol, free fatty acid and phospholipid level in comparison with Control group. This results were suggested that all experimental materials were able to be used for the obesity. 10AS did not changed rCBF and MABP in a dose-dependent manner. 10AR significantly increased rCBF in a dose-dependent manner, and BP did not change in a dose-dependent manner. 100AS decreased rCBF and BP in a dose-dependent manner. This results were suggested that 10AR significantly increased rCBF by dilating pial arterial diameter. According to above results, the authors suggested that 10AR was able to be used for the obesity and ischemic disease.

Key words : *Acanthopanax sessiliflorus* S_{EEM}, gamma-ray, obesity, regional cerebral blood flow, mean arterial blood pressure

서 론

오갈피 나무는 두릅나무과에 속한 낙엽 관목으로 한의학에서는 오갈피 나무의 근피를 건조한 것을 五加皮라 하여 역대로 사용하고 있으며, 그 효능이 祛風濕 · 强筋骨 · 補肝腎하여 관절염, 筋骨無力, 萎弱 등에, 化濕 · 消腫하여 水腫 및 小便不利 등에 활용되어 왔다^{1,2)}.

오갈피 나무의 효능을 실험적으로 구명하고자 지금까지 보고된 오갈피의 연구들을 조사한 결과, Brekhman 등³⁾은 뿌리에서 lignan계 배당체의 분리와 adaptogen으로서의 면역활성 및 성분 물질로 인삼이 지니는 adaptogenic activity를 증가한다고 보고한 이래, Lee 등⁴⁾의 생리활성 물질을 검증하려는 노력에 경주하였고, 최근에는 오갈피에는 acanthosides, cleutherosides, santicoside, triterpenic saponin, flavone, vitamins 및 minerals 등의 유효 물질이 함유되어 있다고 보고 되었으며⁵⁾, 오갈피의 효능 연구로는 면역 및 항암작용, 항스트레스 작용, 항당뇨 효과, 항방사능, 항바이러스 작용 및 류마티오이드 관절염에 대한 각종 보고가 발표되었다⁶⁻¹⁰⁾.

그러하여 본 저자들은 다 년간 오갈피 나무를 직접 재배하면서 그 효능을 입증하고자 오갈피 나무의 뿌리가 면역, 항암, 비만에 미치는 영향¹¹⁾, 오갈피 나무의 각 부위를 50% ethyl alcohol로 추출한 추출물이 면역, 항암, 뇌혈류, 혈압¹²⁾, 비만¹³⁾에 미치는 효과, 45% ethyl alcohol로 추출한 추출물이 뇌혈류역학 및 비만에 미치는 효과¹⁴⁾, 방사선을 조사한 마우스의 면역 활성화에 미치는 오갈피 나무 뿌리 추출물의 효과¹⁵⁾ 등을 관찰하였다. 그러나 연구 결과는 오갈피 나무의 부위와 추출 용매의 양을 달리하였을 때 면역 활성, 항암 작용, 뇌혈류 변화 및 비만에 미치는 효과가 달라짐을 알 수 있었고, 한약재로 사용되는 오갈피 나무의 根皮인 五加皮가 가장 유의한 효과가 있음을 알 수 있었다.

이에 저자들은 오갈피 나무의 줄기와 뿌리에 전자빔 10 kGy와 100 kGy를 조사한 다음 추출한 추출물이 비만이 유도된 생쥐의 체중 및 혈청 내 지질 함량에 미치는 효과와 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 및 혈압에 미치는 효과를 관찰한 결과 유의성을 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 동물

비만 연구에 필요한 동물은 ICR계 31.0 g내외의 수컷 생쥐를, 뇌혈류량 및 혈압 연구에 필요한 동물은 체중 300 g내외의 수컷 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐를 각각 (주) 다물 사이언스에서 구입하여 사용하였다. 사육조건은 항온항습장치가 부착된 사육장에서 고형사료와 1 차 증류수를 충분히 공급하면서 실험실 환경 (실내온도 24±2 °C, 습도 55±5%, 12 시간 dark/light)에 적응시켰다.

* 교신저자 : 정현우 전남 나주시 대호동 252 동산대학교 한의과대학

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

· 접수 : 2006/10/01 · 수정 : 2006/11/03 · 채택 : 2006/11/28

2) 시료

연구에 사용된 오갈피 나무¹⁾ (*Acanthopanax sessiliflorus* SEEM, *Acanthopanax Cortex*)는 동산대학교 묘목장에서 재배되는 것을 사용하였다. 오갈피 나무 줄기 200 g을 2 차 파쇄한 후 10 kGy의 전자빔을 조사한 10AS (*Acanthopanax sessiliflorus* SEEM stems), 오갈피 나무 뿌리 200 g을 2 차 파쇄한 후 10 kGy의 전자빔을 조사한 10AR (*Acanthopanax sessiliflorus* SEEM roots), 오갈피 나무 줄기 200 g을 2 차 파쇄한 후 100 kGy의 전자빔을 조사한 100AS (*Acanthopanax sessiliflorus* SEEM stems)를 준비하여 100 °C 증류수로 추출한 다음 여과지로 여과한 후 5,000 ×g으로 30 분 원심 분리시켜 상청액을 취하였다. 그 후 rotary vacuum evaporator (EYELA, Japan)에 넣어 ml/g로 감압 농축한 검액을 얻었다.

2. 방법

1) 비만 억제 연구

(1) 비만유도 및 실험군 분류

생쥐를 각 군에 8 마리씩 배정하여, 일반 사료와 증류수만을 5 주 동안 투여한 정상군, 고지방 식이사료와 증류수만을 5 주 동안 투여한 대조군, 고지방 식이사료와 10AS 300 mg/kg/mouse/day를 5 주 동안 투여한 실험군 A, 고지방 식이사료와 10AR 300 mg/kg/mouse/day를 5 주 동안 투여한 실험군 B, 고지방 식이사료와 100AS 300 mg/kg/mouse/day를 5 주 동안 투여한 실험군 C로 분류하여 진행하였다. 고지방 식이사료의 조성 과 열량은 다음과 같다(Table 1).

Table 1. Contents and calories of high fat diet (Bio-Serv's Product #F4341)

PROXIMATE PROFILE		CALORIC PROFILE	
Protein	20.0%	Protein	0.854 kcal/gm
Fat	20.0%	Fat	1.768 kcal/gm
Fiber	5.5%	Carbohydrate	1.663 kcal/gm
Ash	4.4%		
Moisture	10.0%		
Carbohydrate	42.1%	Total	4.285 kcal/gm

(2) 체중측정

각 군의 생쥐를 실험종료 직전에 저울을 이용하여 측정하였다.

(3) 채혈 및 혈청 지질함량 측정

각 군의 생쥐를 상기의 방법대로 5 주간 사육한 후, 처치하기 12 시간 전에 절식시켰다. 혈청 검사를 위하여 심장 천자를 통해 채혈한 다음 상온에서 30 분 방치한 후 3,000 ×g에서 30 분 원심 분리하여 혈청을 얻었다.

① 혈청 중 total cholesterol 함량 측정

혈청 중 total cholesterol 함량은 Enzymetric method 원리¹⁶⁻²⁰⁾하에 total cholesterol (Randox, U.K.) 전용시약을 이용하여 ADVIA 1650 (JEOL, Japan)으로 측정하였다.

② 혈청 중 high density lipoprotein (HDL)-cholesterol 함량 측정

혈청 중 HDL-cholesterol 함량은 Enzymetric method 원리^{21,22)}하에 HDL cholesterol (Randox, U.K.) 전용시약을 이용하여

ADVIA 1650 (JEOL, Japan)으로 측정하였다.

③ 혈청 중 low density lipoprotein (LDL)-cholesterol 함량 측정

혈청 중 LDL-cholesterol 함량은 Enzymetric method 원리^{20,23,24}하에 LDL cholesterol (Randox, U.K.) 전용시약을 이용하여 ADVIA 1650 (JEOL, Japan)으로 측정하였다.

④ 혈청 중 triglyceride 함량 측정

혈청 중 triglyceride 함량은 Enzymetric method 원리^{20,23,24}하에 triglyceride (Randox, U.K.) 전용시약을 이용하여 ADVIA 1650 (JEOL, Japan)으로 측정하였다.

⑤ 혈청 중 free fatty acid 함량 측정

혈청 중 free fatty acid 함량은 colorimetry method 원리²⁵하에 NEFA (ShinYang, Korea) 시약을 이용하여 COBAS MIRA PLUS (Roche, Switz)로 측정하였다.

⑥ 혈청 중 total lipid 함량 측정

혈청 중 total lipid 함량은 Enzymetric method 원리²⁶하에 total lipid (ShinYang, Korea) 전용시약을 이용하여 ADVIA 1650 (JEOL, Japan)으로 측정하였다.

⑦ 혈청 중 phospholipid 함량 측정

혈청 중 phospholipid 함량은 colorimetry method 원리²⁵하에 phospholipid (Shinyang, Korea) 전용시약을 이용하여 ADVIA 1650 (JEOL, Japan)으로 측정하였다.

2) 뇌혈류역학 연구

(1) 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 변화 측정

흰쥐 6 마리를 1 군으로 하고, 각각의 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 방지토록 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 뇌연막동맥에 조심스럽게 근접시켰다. 일정시간 동안 안정시킨 후 실험 protocol에 따라 각각의 시료 (10AS, 10AR, 100AS)를 용량별 (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 30 분 동안씩 용량별로 측정하였다²⁷.

(2) 혈압 변화 측정

흰쥐 6 마리를 1 군으로 하고, 각각의 흰쥐를 urethane (750 mg/kg, i.p.)으로 마취시킨 후 체온이 37~38 °C로 유지될 수 있도록 heat pad 위에 복외위로 고정시켰다. 각각의 시료 투여 용량 (0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.)에 따른 혈압 (blood pressure, BP)은 흰쥐의 대퇴동맥에 삽입된 polyethylene tube에 연결된 pressure transducer (Grass, U.S.A.)를 통하여 MacLab과 Macintosh computer로 구성된 data acquisition system으로 용량별로 각각 30 분 동안 측정하였다²⁷.

3. 통계처리

통계처리는 student's paired and/or unpaired t-test에 의하

였으며, P-value값이 0.05 미만인 경우에만 유의성을 인정하였다.

실험성적

1. 비만 생쥐의 체중에 미치는 효과

10 kGy의 전자빔을 조사한 오갈피 나무의 줄기 (10AS), 10 kGy의 전자빔을 조사한 오갈피 나무의 뿌리 (10AR) 그리고 100 kGy의 전자빔을 조사한 오갈피 나무의 줄기 (100AS)의 추출물이 비만에 미치는 효과를 관찰하기 위하여 비만이 유도된 생쥐의 체중을 연구 종료시에 측정하였다(Fig. 1).

체중을 측정한 결과, 대조군의 평균체중 41.13±1.07 g을 100.00±0.03%라 하였을 때 정상군의 평균체중은 81.76±0.02%로 대조군보다 보다 유의성 (P<0.001) 있게 감소되었다. 또한, 전자빔을 달리 조사한 오갈피 나무의 줄기와 뿌리 추출물을 투여한 실험군들도 각각 90.43±0.02%, 89.88±0.01%, 88.91±0.02%로 대조군과 비교할 때 유의성 (P<0.01) 있게 감소되었다.

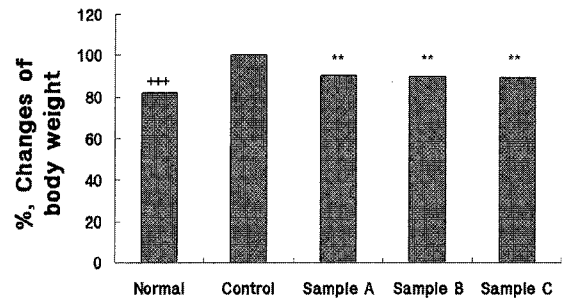


Fig. 1. Effects of *Acanthopanax sessiliflorus* SEEM on the change of body weight in mice fed high fat diet. 10AS was the bark powder of *Acanthopanax sessiliflorus* SEEM stems which was exposed in 10 kGy electron beam, 10AR was the bark powder of *Acanthopanax sessiliflorus* SEEM roots which was exposed in 10 kGy electron beam, 100AS was the bark powder of *Acanthopanax sessiliflorus* SEEM stems which was exposed in 100 kGy electron beam. Normal group was fed with normal diet and administered with distilled water during 5 weeks, Control group was fed with high fat diet and administered with distilled water during 5 weeks, Sample A group was fed with high fat diet and administered with 10AS of 300 mg/kg/mouse/day during 5 weeks, Sample B group was fed with high fat diet and administered with 10AR of 300 mg/kg/mouse/day during 5 weeks, Sample C group was fed with high fat diet and administered with 100AS of 300 mg/kg/mouse/day during 5 weeks. The present data were expressed as mean±SE of 8 experiments. + : Statistically significant compared with Control group (+++ : P<0.001) * : Statistically significant compared with Control group (** : P<0.01)

2. 비만 생쥐의 혈청 중 total cholesterol 함량, 혈청 중 HDL-cholesterol 함량, 혈청 중 LDL-cholesterol 함량에 미치는 효과

전자빔을 달리 조사한 오갈피 나무의 10AS, 10 AR 및 100AS의 추출물이 비만에 미치는 효과를 관찰하기 위하여 비만이 유도된 생쥐의 혈청 중 total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol 함량을 측정하였다(Fig. 2).

혈청 중 total cholesterol 함량을 측정한 결과, 대조군의 평균 total cholesterol 함량 136.00±6.06 mg/dl를 100.00±0.04%라 하였을 때 정상군의 평균 total cholesterol 함량은 69.58±0.03%로 대조군보다 유의성 (P<0.001) 있게 감소되었다. 또한, 실험군 A

의 평균 total cholesterol 함량은 $98.35 \pm 0.03\%$ 로 대조군보다 감소되는 경향을 나타내었고, 실험군 C의 평균 total cholesterol 함량은 $87.96 \pm 0.04\%$ 로 대조군에 비해 유의성 ($P < 0.05$) 있게 감소되었으며, 실험군 B의 평균 total cholesterol 함량도 $78.31 \pm 0.04\%$ 로 대조군보다 유의성 ($P < 0.01$) 있게 감소되었다.

혈청 중 HDL-cholesterol 함량을 측정된 결과, 대조군의 평균 HDL-cholesterol 함량 $74.88 \pm 1.76 \text{ mg/dl}$ 를 $100.00 \pm 0.02\%$ 라 하였을 때 정상군의 평균 HDL-cholesterol 함량은 $128.81 \pm 1.04\%$ 로 대조군보다 유의성 ($P < 0.05$) 있게 증가되었다. 또한, 실험군 A와 실험군 C의 평균 HDL-cholesterol 함량도 각각 $109.02 \pm 0.03\%$ 와 $110.52 \pm 0.03\%$ 로 대조군보다 유의성 ($P < 0.05$) 있게 증가되었고, 실험군 C의 평균 HDL-cholesterol 함량도 $112.19 \pm 0.02\%$ 로 대조군에 비해 유의성 ($P < 0.01$) 있게 증가되었다.

혈청 중 LDL-cholesterol 함량을 측정된 결과, 대조군의 평균 LDL-cholesterol 함량 $13.00 \pm 0.89 \text{ mg/dl}$ 를 $100.00 \pm 0.07\%$ 라 하였을 때 정상군의 평균 LDL-cholesterol 함량은 $42.31 \pm 0.03\%$ 로 대조군보다 유의성 ($P < 0.001$) 있게 감소되었다. 또한, 실험군 A와 실험군 B의 평균 LDL-cholesterol 함량은 각각 $71.15 \pm 0.08\%$ 와 $72.12 \pm 0.07\%$ 로 대조군에 비해 유의성 ($P < 0.01$) 있게 감소되었고, 실험군 C의 평균 LDL-cholesterol 함량도 $77.88 \pm 0.05\%$ 로 대조군보다 유의성 ($P < 0.001$) 있게 감소되었다.

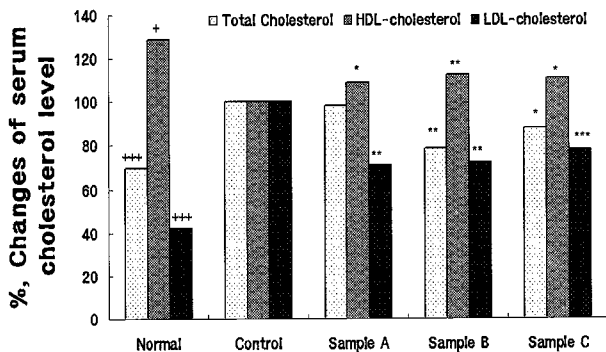


Fig. 2. Effects of *Acanthopanax sessiliflorus* SEEM on the change of serum total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol level in mice fed high fat diet. Other legends are the same as Fig. 1. The present data were expressed as mean±SE of 8 experiments. + : Statistically significant compared with Control group (+ ; $P < 0.05$, +++ ; $P < 0.001$) * : Statistically significant compared with Control group (* ; $P < 0.05$, ** ; $P < 0.01$, *** ; $P < 0.001$)

3. 비만 생쥐의 혈청 중 triglyceride 함량과 혈청 중 free fatty acid 함량에 미치는 영향

전자빔을 달리 조사한 오갈피 나무의 10AS, 10 AR 및 100AS의 추출물이 비만에 미치는 효과를 관찰하기 위하여 비만이 유도된 생쥐의 혈청 중 triglyceride 함량과 혈청 중 free fatty acid 함량을 측정하였다(Fig. 3).

혈청 중 triglyceride 함량을 측정된 결과, 대조군의 평균 triglyceride 함량 $79.63 \pm 7.93 \text{ mg/dl}$ 를 $100.00 \pm 0.10\%$ 라 하였을 때 정상군의 평균 triglyceride 함량은 $57.46 \pm 0.12\%$ 로 대조군보다 유의성 ($P < 0.01$) 있게 감소되었다. 또한 실험군 A의 평균 triglyceride 함량은 $64.52 \pm 0.11\%$ 로 대조군보다 유의성 ($P < 0.05$) 있게 감소되었고,

실험군 B와 실험군 C의 평균 triglyceride 함량도 $23.55 \pm 0.10\%$ 와 $43.49 \pm 0.05\%$ 로 대조군보다 유의성 ($P < 0.001$) 있게 감소되었다.

혈청 중 free fatty acid 함량을 측정된 결과, 대조군의 평균 free fatty acid 함량 $2025.25 \pm 5.74 \text{ } \mu\text{Eq/L}$ 를 $100.00 \pm 0.00\%$ 라 하였을 때 정상군의 평균 free fatty acid 함량은 $89.11 \pm 0.03\%$ 로 대조군보다 유의성 ($P < 0.001$) 있게 감소되었다. 그러나 실험군 A의 평균 free fatty acid 함량은 $99.57 \pm 0.00\%$ 로 대조군과 유사하게 나타났고, 실험군 B와 실험군 C의 평균 free fatty acid 함량은 각각 $71.37 \pm 0.02\%$ 와 $70.68 \pm 0.06\%$ 로 대조군에 비해 유의성 ($P < 0.001$) 있게 감소되었다.

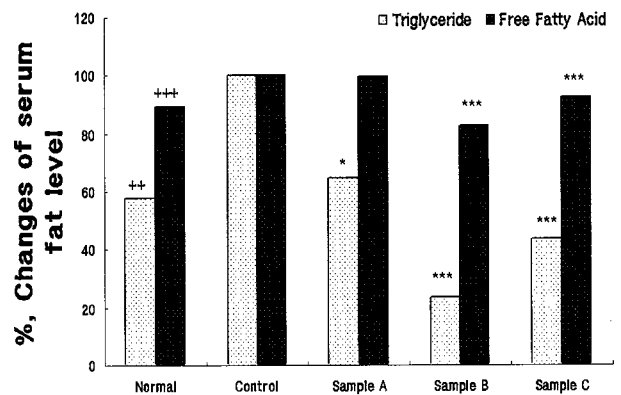


Fig. 3. Effects of *Acanthopanax sessiliflorus* SEEM on the change of serum triglyceride and free fatty acid level in mice fed high fat diet. Other legends are the same as Fig. 1. The present data were expressed as mean±SE of 8 experiments. + : Statistically significant compared with Control group (+ ; $P < 0.05$, +++ ; $P < 0.001$) * : Statistically significant compared with Control group (* ; $P < 0.05$, ** ; $P < 0.01$, *** ; $P < 0.001$)

4. 비만 생쥐의 혈청 중 total lipid 함량과 혈청 중 phospholipid 함량에 미치는 영향

전자빔을 달리 조사한 오갈피 나무의 10AS, 10 AR 및 100AS의 추출물이 비만에 미치는 효과를 관찰하기 위하여 비만이 유도된 생쥐의 혈청 중 total lipid, phospholipid 함량을 측정하였다(Fig. 4).

혈청 중 total lipid 함량을 측정된 결과, 대조군의 평균 total lipid 함량 $628.75 \pm 31.17 \text{ mg/dl}$ 를 $100.00 \pm 0.05\%$ 라 하였을 때 정상군의 평균 total lipid 함량은 $62.21 \pm 0.07\%$ 로 대조군보다 유의성 ($P < 0.001$) 있게 감소되었다. 또한, 실험군 A의 평균 total lipid 함량은 $80.34 \pm 0.06\%$ 로 대조군에 비해 유의성 ($P < 0.05$) 있게 감소되었고, 실험군 B와 실험군 C의 평균 total lipid 함량도 $71.37 \pm 0.02\%$ 와 $70.68 \pm 0.06\%$ 로 대조군에 비해 유의성 ($P < 0.001$) 있게 감소되었다.

혈청 중 phospholipid 함량을 측정된 결과, 대조군의 평균 phospholipid 함량 $215.88 \pm 6.16 \text{ mg/dl}$ 를 $100.00 \pm 0.03\%$ 라 하였을 때 정상군의 평균 phospholipid 함량은 $79.39 \pm 0.03\%$ 로 대조군보다 유의성 ($P < 0.001$) 있게 감소되었다. 또한, 실험군 A의 평균 phospholipid 함량은 $94.67 \pm 0.03\%$ 로 대조군보다 감소되었고, 실험군 B와 실험군 C의 평균 phospholipid 함량도 $91.31 \pm 0.03\%$ 와 $88.07 \pm 0.04\%$ 로 대조군에 비해 유의성 ($P < 0.05$) 있게 감소되었다.

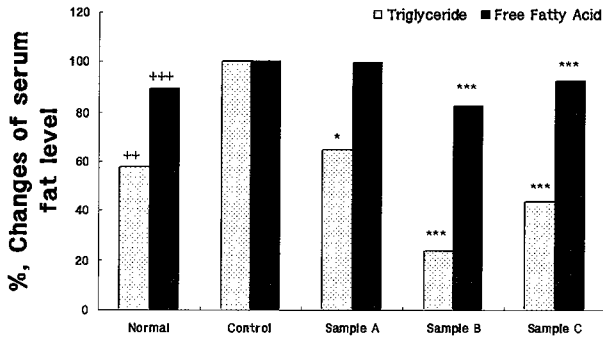


Fig. 4. Effects of *Acanthopanax sessiliflorus* S_{EEEM} on the change of serum total lipid and phospholipid level in mice fed high fat diet. Other legends are the same as Fig. 1. The present data were expressed as mean±SE of 8 experiments. + : Statistically significant compared with Control group (+++ : P<0.001) * : Statistically significant compared with Control group (* : P<0.05, *** : P<0.001)

5. 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량에 미치는 효과

전자빔을 달리 조사한 오갈피 나무의 10AS, 10 AR 및 100AS의 추출물이 정상 흰쥐의 뇌혈류역학에 미치는 효과를 관찰하기 위하여 국소 뇌혈류량 변화를 측정하였다(Fig. 5).

10AS를 투여하지 않은 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 기저치를 100.00±0.05%로 환산하였을 때, 10AS를 용량별 (0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg)로 투여하였을 때의 국소 뇌혈류량은 각각 101.59±0.05%, 105.28±0.07%, 105.94±0.09%, 99.23±0.08%로 기저치와 유사하게 나타났다.

10AR을 투여하지 않은 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 기저치를 100.00±0.04%로 환산하였을 때, 10AR 0.01 mg/kg과 10AR 0.1 mg/kg을 투여하였을 때의 국소 뇌혈류량은 각각 113.75±0.06%와 120.10±0.08로 기저치보다 증가되었고, 10AR 1.0 mg/kg과 10.0 mg/kg을 투여하였을 때의 국소 뇌혈류량은 각각 124.13±0.08%와 127.47±0.07%로 투여 용량에 비례하여 기저치보다 유의성 (P<0.05) 있게 증가되었다.

100AS를 투여하지 않은 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 기저치를 100.00±0.03%로 환산하였을 때, 100AS 0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg을 투여하였을 때의 국소 뇌혈류량은 각각 95.05±0.08%, 89.13±0.09%, 88.55±0.10%, 84.99±0.14%로 투여 용량에 비례하여 기저치보다 감소되었다.

6. 정상 흰쥐의 혈압에 미치는 효과

전자빔을 달리 조사한 오갈피 나무의 10AS, 10 AR 및 100AS의 추출물이 정상 흰쥐의 뇌혈류역학에 미치는 효과를 관찰하기 위하여 혈압의 변화를 측정하였다(Fig. 6).

10AS를 투여하지 않은 정상 흰쥐의 혈압 기저치를 100.00±0.05%로 환산하였을 때, 10AS를 용량별 (0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg)로 투여하였을 때의 혈압은 각각 99.22±0.03%, 99.28±0.03%, 99.04±0.04%, 98.51±0.04%로 기저치와 유사하게 나타났다.

10AR을 투여하지 않은 정상 흰쥐의 혈압 기저치를 100.00±0.07%로 환산하였을 때, 10AS를 용량별 (0.01 mg/kg, 0.1

mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg)로 투여하였을 때의 혈압은 각각 99.48±0.06%, 99.70±0.06%, 100.50±0.06%, 101.05±0.06%로 기저치와 유사하게 나타났다.

100AS를 투여하지 않은 정상 흰쥐의 혈압 기저치를 100.00±0.07%로 환산하였을 때, 100AS를 용량별 (0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg)로 투여하였을 때의 혈압은 각각 98.01±0.07%, 96.80±0.06%, 97.50±0.05%, 96.81±0.05%로 기저치보다 감소되는 경향을 나타내었다.

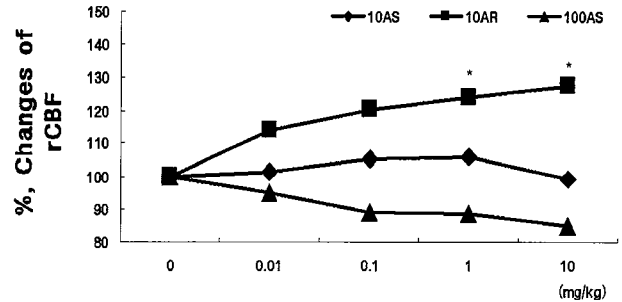


Fig. 5. Effects of *Acanthopanax sessiliflorus* S_{EEEM} on the regional cerebral blood flow in normal rats. 0 : After 10AS, 10AR and 100AS non-injected, group-measured for 30 min, 0.01, 0.1, 1, 10 : After 10AS, 10AR and 100AS (0.01, 0.1, 1.0, 10.0 mg/kg, i.p.) injected, group-measured for 30 min. Other legends are the same as Fig. 1. The present data were expressed as mean±SE of 6 experiments. * : Statistically significant compared with 0 group (* : P<0.05)

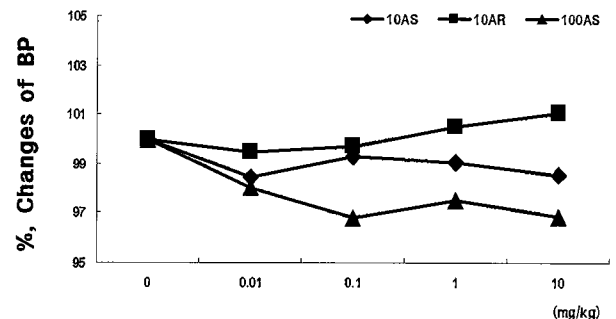


Fig. 6. Effects of *Acanthopanax sessiliflorus* S_{EEEM} on the blood pressure in normal rats. 0 : After 10AS, 10AR and 100AS non-injected, group-measured for 30 min, 0.01, 0.1, 1, 10 : After 10AS, 10AR and 100AS (0.01, 0.1, 1.0, 10.0 mg/kg, i.p.) injected, group-measured for 30 min. Other legends are the same as Fig. 1. The present data were expressed as mean±SE of 6 experiments.

고찰

오갈피 나무는 두릅나무과에 속한 낙엽 관목으로 한의학에서는 오갈피 나무의 근피를 건조한 것을 五加皮라 하여 역대로 사용하고 있다. 오가피에는 정유, tannin, palmitin酸, linolen酸, vitamin A · B 및 lignan류와 감십배당체, saponin 등의 성분이 함유되어 있으며, 祛風濕, 強筋骨, 補肝腎 등의 효능이 있어 각종의 관절염과 筋骨無力, 萎弱 등을 다스리며, 化濕 · 消腫의 效能으로 인해 水腫 및 小便不利 등에도 활용되고 있다^{1,2)}.

최근, 현대인들은 다양한 사회 생활과 식 생활 등의 변화로 인하여 중풍 등의 뇌혈관계 질환과 관상동맥경화증, 고혈압, 고지혈증 등의 심혈관계 질환, 그리고 비만, 당뇨병 등의 대사성 질환 등이 다발되고 있어 이에 대한 많은 관심이 대두되고 있다^{28,29)}.

이에 본 저자들은 한의학에서 다양하게 사용되고 있는 오갈피 나무의 효능을 실험적으로 구명하고자 지금까지 보고된 오갈피의 연구들을 조사한 결과, **李** 등⁴⁾의 생리활성 물질을 검증하려는 노력, **鄭** 등⁹⁾의 당뇨 유발 억제 및 신장보호 활성에 미치는 효과, **金** 등¹⁰⁾의 류마티스 관절염에 미치는 효과 등이 발표되어 있었다. 그리하여 본 저자들은 다년간 오갈피 나무를 직접 재배하면서 그 효능을 입증하고자 오갈피 나무의 뿌리를 이용해 면역, 항암, 비만에 미치는 영향을 관찰한 결과¹¹⁾, 오갈피 나무의 뿌리 추출액은 면역 세포의 증식율을 유의성 있게 증가시켰고, 암종 병태 모델에서는 유의성 있는 항암 작용과 면역 활성을 가져왔으며, 비만 마우스 체중의 유의성 있는 감소는 물론 혈청 중 total cholesterol, free fatty acid, total lipid, phospholipid 함량을 유의성 있게 억제시켰음을 알 수 있었다. 이에 오갈피 나무를 부위별로 나누어 50% ethyl alcohol로 추출하여 면역, 항암, 뇌혈류 및 혈압에 미치는 효과를 관찰한 결과¹²⁾, 오갈피 나무의 잎과 줄기 추출물은 면역 활성 및 항암 작용을 나타낸 반면 오갈피 나무의 뿌리 추출물은 복강내 고혈압에 유의한 반응을 보여 오갈피 나무라 하더라도 부위별로 작용하는 범위가 다를 수 있음을 알았고, 또한 오갈피 나무의 잎 추출물은 혈압을 상승시키면서 뇌혈류량은 감소시켜 고혈압 환자 등에게 활용될 수 있는 가능성을 보여주었으며, 오갈피 나무의 뿌리 추출물은 혈관을 확장시킴으로써 뇌혈류량이 증가되어 뇌혈류 감소로 인한 제반 증상들에 활용될 수 있는 가능성을 보여주었다. 50% ethyl alcohol로 추출한 오갈피 나무 추출물이 비만에 미치는 효과를 관찰한 결과¹³⁾에서도 잎, 줄기, 뿌리 추출물이 모두 유의한 체중 감소 효과를 나타내었지만 그 중에서도 오갈피 나무의 뿌리 추출물이 체중 감소와 함께 혈청 중 HDL-cholesterol 함량을 증가시켰음은 물론 혈청 중 total cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride, total lipid 및 phospholipid 함량을 유의성 있게 감소시켜 비만을 치료할 수 있는 약물로 활용될 수 있음을 제시하였다. 한편, **盧**¹⁴⁾도 오갈피 나무의 잎, 줄기, 뿌리를 각각 45% ethyl alcohol로 추출하여 뇌혈류역학 및 비만에 미치는 효과를 관찰한 결과, 50% ethyl alcohol로 추출한 결과¹²⁾와는 달리 오갈피 나무의 줄기 추출물은 국소 뇌혈류량을 감소시킨 반면 잎과 뿌리의 추출물은 국소 뇌혈류량을 증가시켰고, 특히 뿌리 추출물은 뇌허혈 흰쥐의 국소 뇌혈류량 변동을 유의하고 안정적으로 개선시켰으며, 비만에 대한 효과에서도 다른 부위보다 유의하게 체중 감소 및 혈청 지질 함량을 변화시켰다. 이와 같은 결과를 토대로 볼 때, ethyl alcohol의 추출 용매의 양에 의해 잎과 줄기의 효능이 달라진 것으로 생각되어지지만 추출 용매의 양을 달리한 뿌리의 추출물은 동일한 작용을 나타낸 것으로 보아 단순히 잎과 줄기의 효능이 용매의 양에 의해 좌우된 것이 아니라 생각되어 앞으로 더욱 더 연구를 진행되어야 할 것으로 생각된다. 또한 **김** 등¹⁵⁾은 방사선 양 (1 Gy, 3 Gy, 10 Gy)을 조사한 마우스에 오갈피 나무의 뿌

리 추출물을 투여한 다음 장관 상피세포내 apoptosis를 측정하고 결과 저선량 방사선 조사에 대한 생체면역 증진 효과를, 장관 상피세포의 음과 생존률과 지질과산화 억제작용을 검사한 결과 고선량 방사선에 조사에 대한 생체면역 증진 효과를 나타내어 방사선 조사에 의해 면역이 억압된 생체에서 조혈작용 및 생체 면역 증진에 효과적인 것으로 보고하였다.

이와 같이 오갈피 나무의 부위와 추출 용매 양을 달리하여 면역 활성, 항암 작용, 뇌혈류 변화 및 비만에 미치는 효과를 관찰한 결과 부위별로 약간의 효능을 달리하고 있지만 오갈피 나무의 뿌리는 현재까지 진행되어 온 연구 과정에 가장 유의한 효과를 나타내었고, 이는 한의학에서 사용되고 있는 오갈피가 오갈피 나무의 뿌리를 이용하고 있는 이유를 밝혀주는 의미있는 연구라 생각된다.

이에 저자들은 오갈피 나무 (*Acanthopanax sessiliflorus* SEEM)의 잎 (leaves), 줄기 (stems), 뿌리 (roots)에 전자빔 10 kGy와 100 kGy를 조사한 다음 생체 활성 효과를 screen한 결과 오갈피 나무의 줄기와 뿌리에서 유의하게 반응하는 것을 관찰할 수 있었다. 그리하여 10 kGy를 조사한 오갈피 나무의 줄기 (10AS)를 증류수로 추출한 추출물, 10 kGy를 조사한 오갈피 나무의 뿌리 (10AR)를 증류수로 추출한 추출물, 100 kGy를 조사한 오갈피 나무의 줄기 (100AS)를 증류수로 추출한 추출물을 이용하여 비만이 유도된 생쥐의 체중 및 혈청 내 지질 함량에 미치는 효과와 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 및 혈압에 미치는 효과를 관찰하였다.

비만은 高粱厚味の 과다 복용³⁰⁾에 의해 나타나는 것으로 대부분 과식을 포함한 잘못된 食餌나 운동 부족 등으로 발생한 단순성 비만이 전체 비만의 90%를 차지하고 있다. 그러나 비만은 그 자체로도 여러 가지 문제점들을 초래하지만 고혈압, 관상동맥경화증, 고지혈증, 지방간, 통풍, 당뇨병, 관절질환, 월경이상 등의 합병증을 야기시킨다²⁸⁾.

전자빔을 조사한 오갈피 나무의 10AS, 10AR 그리고 100AS의 추출물이 비만에 미치는 효과를 관찰하기 위하여 비만이 유도된 생쥐의 체중을 측정하고 모든 실험군의 체중이 대조군보다 유의성 있게 감소되어 오갈피 나무의 줄기와 뿌리에 전자빔을 조사해도 효과가 있는 것으로 나타났고, 이는 지금까지의 연구 결과와도 같은 것으로 생각된다. 비만이 유도된 생쥐의 혈청 내 지질 함량을 측정하고, 혈청 중 total cholesterol 함량, 혈청 중 free fatty acid 함량 및 혈청 중 phospholipid 함량은 100AS와 10AR을 투여하였을 때 대조군보다 유의성 있게 감소되었고, 혈청 중 HDL-cholesterol 함량, 혈청 중 LDL-cholesterol 함량, 혈청 중 triglyceride 함량 그리고 혈청 중 total lipid 함량은 모든 실험군에서 대조군보다 유의하게 감소되었다. 그러나 그 중에서도 10 kGy를 조사한 오갈피 나무의 뿌리 추출물이 혈청 중 지질 함량을 가장 두드러지게 감소시키는 것으로 나타나 체중의 결과와 같이 지금까지의 모든 실험 결과와도 일치함을 보였다. 이는 한의학에서 사용되는 오갈피가 일부에서는 오갈피 나무의 줄기 혹은 뿌리들을 사용하는 것에 비교하여 볼 때 한약재로서의 오갈피는 오갈피 나무의 뿌리를 사용함이 효과적임을 입증해주는 것이라 생각된다.

뇌혈류량은 뇌관류압에 비례하고 뇌혈관 저항에 반비례하는데, 뇌관류압은 생리적 상태에서 뇌정맥압이 매우 낮아 평균동맥압(혈압)에 비례하며, 뇌혈관 저항은 뇌혈관 직경의 4승에 반비례하기 때문에 정상적인 뇌혈류 유지를 위해 혈압이 하강될 경우 뇌혈관은 확장되어야 하고, 혈압이 상승하게 될 경우 반대로 뇌혈관은 수축되어야 한다³¹⁾.

전자빔을 조사한 오갈피 나무의 10AS, 10AR 그리고 100AS의 추출물이 정상 흰쥐의 뇌혈류역학에 미치는 효과를 관찰하기 위하여 국소 뇌혈류량 변화를 측정할 결과 10AS는 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량과 혈압에 별다른 반응을 보이지 않았고, 100AS는 혈압과 국소 뇌혈류량을 감소시켰으며, 10AR은 혈압에는 반응하지 않으면서 국소 뇌혈류량을 유의성 있게 증가시켰다. 이는 100AS가 혈압을 하강시킴으로써 뇌혈류량을 감소시키는 것으로 보여 고혈압 등에 활용될 수 있을 것으로 생각되며, 이와 같은 결과는 50% ethyl alcohol로 추출한 추출물¹²⁾의 결과와는 다른 결과로 오히려 45% ethyl alcohol로 추출한 盧의 보고¹⁴⁾와 동일한 결과이기 때문에 이에 대한 연구는 계속적인 연구 가치가 있다 할 것이다.

또한 뇌조직으로 공급되는 정상적인 뇌혈류가 50 ml/100 g/min만큼씩 전달되어야 하는데³²⁾, 만약 뇌혈류량이 15~18 ml/100 g/min으로 감소되면 신경 접합부에서 신경자극이 완전히 전달되지 못해 세포 자체의 기능은 어느 정도 유지되지만^{33,34)} 10 ml/100 g/min이하로 감소하게 되면 에너지 대사 장애가 초래되어 치명적인 뇌신경 조직의 손상이 나타나는³⁵⁻³⁷⁾ 허혈성 질환에 10AR을 투여하게 되면 뇌혈관을 확장시킴으로써 뇌혈류량을 안정적으로 개선시킬 수 있을 것으로 생각된다. 본 실험의 10AR 결과는 지금까지의 실험 결과와 마찬가지로 오갈피 나무의 뿌리 추출물이 뇌혈류를 유의하게 개선시킬 수 있음을 보여주는 것으로 생각된다.

이상의 결과 전자빔 10 kGy를 조사한 오갈피 나무의 뿌리 추출물이 비만 및 뇌혈류 질환에 다양하게 응용될 것으로 생각되며, 오갈피 나무에 대한 효능 연구 및 유효 물질 구명 연구가 앞으로도 더욱 더 진행해야 할 것으로 판단된다.

결 론

10 kGy의 전자빔을 조사한 오갈피 나무의 줄기 추출물, 10 kGy의 전자빔을 조사한 오갈피 나무의 뿌리 추출물 그리고 100 kGy의 전자빔을 조사한 오갈피 나무의 줄기 추출물이 비만 및 뇌혈류역학에 미치는 효과를 관찰하기 위하여 비만이 유도된 생쥐의 체중 및 혈청 내 지질 함량을 측정하고, 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 및 혈압을 측정할 결과 다음과 같은 결론은 얻었다.

실험군 A, B C는 모두 체중과 혈청 내 LDL-cholesterol, triglyceride, total lipid 함량을 대조군에 비해 유의성 있게 감소시켰고, 혈청내 HDL-cholesterol의 함량을 유의성 있게 증가시켰다. 실험군 B와 C는 혈청 내 total cholesterol, free fatty acid, phospholipid 함량을 대조군에 비해 유의성 있게 감소시켰다.

10 kGy의 전자빔을 조사한 오갈피 나무의 줄기 추출물은 국

소 뇌혈류량과 혈압에 별다른 영향을 미치지 못하였으나 10 kGy의 전자빔을 조사한 오갈피 나무의 뿌리 추출물은 혈압에는 별다른 반응을 주지 않으면서도 국소 뇌혈류량을 유의성 있게 증가시켰고, 오히려 100 kGy의 전자빔을 조사한 오갈피 나무의 줄기 추출물은 국소 뇌혈류량과 혈압을 감소시켰다.

이상의 결과, 오갈피 나무는 체중 감소에 유의하게 작용하고 있음을 알 수 있었고, 그 중에서도 오갈피 나무의 뿌리가 뇌혈류 질환에 유의하게 사용될 수 있음을 확인할 수 있었다.

감사의 글

본 연구는 산업자원부의 지역 혁신 인력 양성 사업의 연구 결과로 수행되었음.

참고문헌

1. 全國韓醫科大學 本草學教授 共編. 本草學, 永林社, 서울, pp 283-284, 1999.
2. 康秉秀, 金永坂 共編著. 方劑의 體系의 構成을 위한 臨床配合 本草學, 永林社, 서울, pp 644-645, 1996.
3. Brekhman, I.I., Dardymov, I.V. "Nauka" Publishers Leningrad through 1st International Symposium of gerontology Lugano, Lloydia 32:46, 1969.
4. 이인중, 김길웅. 약용식물(음나무, 오가피)로부터 생리활성 물질 검정, 한국잡초학회 7(3):289-299, 1987.
5. Davydov, M., Krikorian, A.D. Eleutherococcus senticosus Maxim. (Araliaceae) as an adaptogen: a closer look, J. Ethnopharmacol 72:345-393, 2000.
6. Park, M.S., Kim, Y.J., Park, H.K., Chang, Y.S., Lee, J.H. Using air temperature and sunshine duration data to select seed production site for Eleutherococcus Senticosus Max, Korean J. Crop Sci 40:444-450, 1995.
7. Park, H.K., Park, M.S., Kim, T.S., Kim, S., Choi, K.G., Park, K.H. Characteristics of embryo growth and dehiscence during the after-rip-ening period in Eleutherococcus senticosus, Korean J. Crop Sci 42:673-677, 1997.
8. Tkhor, L.F., Taranenko, G.A., Kozlov, Yu. P., Tr. Mok. Obshchest 1 spyt Prir, Otd Biol 16:73-77, 1966, Chem Abstr 66:779e, 1967.
9. 정중운, 이윤호, 강성길. 가시오가피 약침이 당뇨유발 억제 및 신장보호 활성에 미치는 영향 대한침구학회지 20(3):1-14, 2003.
10. 김호철, 이상인, 안덕균. Human Monocyte의 IL-8 생산억제에 미치는 류마티드관절염 치료제로서의 오가피의 효과, 대한본초학회지 10(1):49-59, 1995.
11. 정현우, 노영호, 이금수, 김천중, 전병관. 오가피 추출액이 면역, 항암 및 비만에 미치는 실험적 효과, 동의생리병리학회지, 19(2):389-397, 2005.
12. 정현우, 윤영대, 김영근, 전병관. 오가피 50% 에탄올 추출물

- 이 면역, 항암, 뇌혈류 및 혈압에 미치는 영향, 동의생리병리학회지 19(5):1213-1219, 2005.
13. 김영근, 조수인, 김형우, 정현우, 전병관. 오가피 에탄올 추출물이 마우스의 체중 및 혈청내 지질 함량에 미치는 효과, 동의생리병리학회지 20(2):352-357, 2006.
 14. 노영호. 오가피 Ethyl Alcohol 추출물이 뇌혈류역학 및 비만에 미치는 영향, 동신대학교 대학원, 2006.
 15. 김계엽, 김경윤, 정현우. 방사선 조사 마우스에서 오가피의 면역활성 효과, 동의생리병리학회지 20(3):670-674, 2006.
 16. Richmond, W. Preparation and properties of a cholesterol oxidase from *Nocardia* sp. and its application to the enzymatic assay of total cholesterol in serum, *Clin Chem* 19:1350-1356, 1973.
 17. Roseschiau, P., Bernt, E. and Gruber, W.J. Enzymatic determination of total cholesterol in serum, *Clin Chem Bichem* 12(5):225, 1974.
 18. Allain, C.C., Poon, L.S., Chan, C.S.G., Richmond, W. and Fu, P.C. Enzymatic determination of total serum cholesterol, *Clin Chem* 20:470, 1974.
 19. Trinder, P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor, *Ann Clin Bichem* 6:24-27, 1969.
 20. National Cholesterol Education Program : Report of expert panel on detection, evaluation, and treatment expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. National Heart, Lung and Blood Institute, NIH, Bethesda, MD 20892, *Arch Int Med* 148:36-69, 1998.
 21. Sugiuchi, H. et al. Direct measurement of high-density lipoprotein cholesterol in serum with polyethylene glycolodextrin, *Clin Chem* 41(5):717-723, 1995.
 22. Harris, N., Galpchian, V. and Rifia, N. Three routine methods for measuring high-density lipoprotein cholesterol compared with the reference method, *Clin Chem* 42:738-743, 1996.
 23. Tietz, N.W. *Clinical Guide to Laboratory tests*(3rd Edition), pp 334-337, 610-611, WB Saunders Company, Philadelphia, PA., 1995.
 24. Fossati, P. and Prencipe, L. Serum triglycerides determined calorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide, *Clin Chem* 28(10):2077, 1982.
 25. 金井泉 · 金井正光 : 臨床検査法提要(改訂 第3版), pp 103, 467, 337-345, 420-428, 449-452, 564-567, 1384-1386, 1993.
 26. Frings, C.S., Dunn, R.T. A colorimetric method for determination of total serum lipids based on the sulfo-phospho-vanillin reaction, *Am. J. Clin. Path.* 53(1):89-91, 1970.
 27. 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.
 28. 杜鎬京. 東醫腎系學, 東洋醫學研究院, 서울, pp 1075-1080, 1082-1083, 1991.
 29. 나영실, 윤상협, 민병일. 最近 腦卒中에 대한 力學的 考察, 慶熙醫學 7:280-286, 1991.
 30. 楊維傑編 黃帝內經素問靈樞經解, (素問) 成輔社, 서울, p 243, 1980.
 31. 대한신경외과학회. 신경외과학, 중앙문화사, 서울, pp 150-156, 275-276, 1998.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. 이경은, 김경환. 허혈, 재관류 손상에서 뇌조직 아민 변동과 Free Radical과의 관련성, 大韓神經科學會誌 8(1):2-8, 1990.