

가감총명탕이 흰쥐의 뇌혈류량 변화에 미치는 영향

김형우 · 김경운¹ · 차대연 · 이상영 · 김계엽¹ · 김행중² · 정현우*

동신대학교 한의과대학, 1: 동신대학교 보건복지대학, 2: 전남생약농업협동조합

Effects of Gagam-ChongMeong-Tang on Changes in Cerebral Blood Flow in Rats

Hyung Woo Kim, Kyung Yoon Kim¹, Dae Yeon Cha, Sang Yeong Lee, Gye Yep Kim¹, Hang Jung Kim², Hyun Woo Jeong*

College of Oriental Medicine, 1: College of Health and Welfare, Dongshin University, 2: Jeonnam Herbal Medicine Farmer's Cooperative

ChongMyeong-Tang(CMT) have been used clinically to treat patient with amnesia and dementia. In addition, CMT have been also used for examinee to improve learning ability in Korea. This experimental study was designed to investigate the effects of Gagam-ChongMeong-Tang(GCMT) to improve the retentive faculty and learning ability in terms of Cerebral blood flow(rCBF) and Mean Artery Blood Pressure(MABP) in rats. In our study, we investigated that increasing doses of GCMT (1 ug/ml, 10 ug/ml, 100 ug/ml, and 1000 ug/ml) affect the level of rCBF and MABP in rats. In our results, treatment with GCMT elevated level of rCBF in dose dependant manner. Cantrarray, level of MABP was lowered by treatment with GCMT. The involved mechanisms in rCBF are guanylate cyclase pathway. During the period of cerebral re-perfusion, GCMT treated group showed stability of rCBF compared to control group. These results imply that GCMT increased rCBF through dilation of pial artery. And related mechanisms are involved in guanylate cyclase pathway.

Key words : Gagam-ChongMyeong-Tang(GCMT), herbal medicine, Cerebral blood flow (rCBF), Mean Artery Blood Pressure(MABP)

서론

한의학에서 腦의 기능에 대하여 李¹⁾는 “腦爲元神之府”라 하여 腦가 神을 총괄하는 주체적 기관임을 주장한 이래, 王²⁾은 “人之記性 皆屬腦中”이라 하여 腦와 기억력과의 관계를 언급 하는 등, 서의학에서의 뇌(Brain) 개념과 유사한 개념으로 인식하고 있다.

현대 의학에서 말하는 뇌는 혈액을 통해 산소와 포도당 등의 영양물질을 공급받고 있다. 정상적인 뇌혈류량은 분당 700-800 ml³⁾으로, 뇌혈류량은 뇌혈관압에 비례하고 뇌혈관 저항에 반비례한다. 뇌혈관의 저항은 뇌혈관 직경에 반비례하기 때문에 혈압 하강이 있을 경우에는 뇌혈관이 확장되어야 정상적인 뇌혈류량을 유지 할 수가 있으며, 혈압 상승 요인이 있을 경우는 반

대로 뇌혈관 수축이 동반되어야 한다³⁻⁵⁾.

聰明湯(ChongMyeong-Tang, CMT)은 임상가에서 흔히 이용되어온 처방으로 역대 의가들은 이 처방을 기억력 감퇴, 건망증 등의 증상을 치료하는데 활용하여 왔다^{6,7)}. 최근 들어서는 학습효과 증진을 목적으로 수험생에게 활용하는 경우가 더욱 늘어나고 있다. CMT는 《東醫寶鑑》 內景篇에 “多忘”을 치료한다⁸⁾고 기록되어 있고, 《醫部全錄》에는 “不善記而多忘者”를 치료한다⁹⁾고 수재되어 있다.

CMT와 관련된 현대의학적 연구로는 강⁷⁾등의 뇌신경교 상세포로부터 종양괴사인자 알파의 생성에 있어서 총명탕의 효과와 김¹⁰⁾등의 加味歸脾聰明湯이 노화 白鼠의 혈액변화 및 혈청과 뇌조직의 항산화물 활성화에 미치는 영향 등이 있으나, CMT가 뇌혈류량의 변화에 미치는 영향에 대한 연구는 아직까지 접하지 못하였다.

이에 본 연구자들은 加減聰明湯(GCMT)을 구강 투여한 흰

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

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

· 접수 : 2008/02/27 · 채택 : 2008/03/20

쥐의 국소뇌혈류량(regional Cerebral Blood Flow, rCBF) 및 평균동맥혈압(Mean Artery Blood Pressure, MABP)의 변화를 관찰하고, 이러한 변화와 관련된 기전을 알아보기 위하여 Indomethacin과 methylene blue를 전치치 한 다음 rCBF와 MABP의 변화를 살펴 보았다. 또한, 흰쥐에 허혈을 유발한 다음 GCMT를 투여하면서 뇌혈류 개선 양상을 관찰하였다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 동물

동물은 체중 300 g 내외의 雄性 Sprague-Dawley계 흰쥐를 (주) 다물 사이언스에서 구입하여 사용하였다. 동물은 항온습습장치가 부착된 사육장에서 고형사료와 물을 충분히 공급하면서 실험실 환경 (실내온도 24±2℃, 습도 55±5%, 12시간 dark/light)에 1주일 이상 적응시킨 후 사용하였다.

2) 약제

실험에 사용된 加減聰明湯(Gagam-ChongMyeong-Tang, GCMT)의 약제 구성은 《東醫寶鑑》⁸⁾의 처방을 국내산 한약재 위주로 적절히 가감하였다. 포함된 약제는 동신대학교 광주한방병원에서 구입한 후 정선하여 사용하였으며, 구성은 Table 1과 같다.

Table 1. Prescription of Gagam-ChongMyeong-Tang(GCMT)

韓藥名	生藥名	用量(g)
黃芪	<i>Astragali Radix</i>	8 g
白朮	<i>Atractylodis Rhizoma Alba</i>	8 g
石菖蒲	<i>Acori Graminei Rhizoma</i>	8 g
白茯苓	<i>Hoelen</i>	8 g
當歸	<i>Angelicae Gigantis Radix</i>	4 g
人參	<i>Ginseng Radix</i>	4 g
木香	<i>Aucklandiae Radix</i>	4 g
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	4 g
生薑	<i>Zingiberis Rhizoma Crudus</i>	4 g
大棗	<i>Jujubae Fructus</i>	4 g
總計		56 g

2. 방법

1) 검액의 조제

GCMT 2첩 분량 (112 g)을 증류수 1,200 ml과 함께 전기약탕기(대웅, 한국)으로 3시간 동안 가열하여 열수추출액을 얻은 다음, 거즈로 거른 여과액을 원심분리기(VS 6000CFN, vision, Korea)를 이용하여 5,000 rpm에서 15분간 원심분리하여 상청액을 취하였다. 얻어진 상청액은 減壓加溫法을 이용하여 powder로 조제 하였다. 감압가온은 70℃에서 24시간동안 지속되었다. 최종적으로 얻어진 powder는 14.3g으로 수율은 12.8%였다.

2) 국소 뇌혈류량(regional cerebral blood flow, rCBF) 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 절차에 따라 GCMT를 용량별 (1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg, i.p.)로 투여한 다음 변화되는 rCBF를 각각 30분 동안 측정하였다¹¹⁾.

3) 평균 혈압(mean arterial blood pressure, MABP) 측정

흰쥐를 750 mg/kg의 urethane (Sigma, U.S.A.)으로 마취시킨 후 체온이 37~38℃로 유지될 수 있도록 heat pad 위에 복와위로 고정시켰다. GCMT 투여 용량 (1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg, i.p.)에 따른 MABP 변화는 흰쥐의 대뇌동맥에 삽입된 polyethylene tube에 연결된 pressure transducer (Grass, U.S.A.)를 통하여 MacLab과 macintosh computer로 구성된 data acquisition system으로 각각 30분 동안 측정하였다¹¹⁾.

4) rCBF 및 MABP 변화에 미치는 기전 관찰

GCMT가 rCBF 및 MABP 변화에 미친 작용 기전을 알아보기 위하여 혈관 확장 인자 억제제인 Indomethacin(1 mg/kg, i.p., IDM, Sigma I7378)과 methylene blue (0.01 mg/kg, i.p., MTB, Sigma M9140)를 사용하여 전치치한 후 GCMT 투여 용량 (1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg, i.p.)에 따라 변화되는 rCBF 및 MABP를 각각 30분 동안 측정하였다¹²⁾.

5) 뇌허혈 유발 흰쥐의 뇌혈류역학 변동에 미치는 개선 효과 관찰

뇌허혈 유발은 Longa 등의 방법에 따라 중대뇌동맥 (middle cerebral artery, MCA) 폐색법을 이용하였다. 병태 모델은 정상 흰쥐의 총경동맥과 외경동맥을 절찰하고, 내·외경동맥의 분지점으로부터 내경동맥내로 외경동맥을 통하여 3-0 단선조 나일론 봉합사를 삽입함으로써 MCA 기저부를 폐색시켰다. 120분 후 내경동맥내에 삽입되어 있는 단선조 나일론 봉합사를 MCA 기저부로부터 제거해 줌으로써 혈액을 재관류시켰다¹³⁾. 뇌허혈을 유발시킨 후 실험 절차에 따라 GCMT (10 mg/kg, i.p.)를 투여한 실험군과 GCMT를 투여하지 않은 대조군으로 분류하였다. 뇌허혈을 유발시킨 120분 후 혈류를 재관류시켜 변동되는 국소 뇌혈류량을 상기 방법으로 240분 동안 측정하였다¹²⁾.

3. 통계 처리

GCMT가 rCBF 및 MABP에 미치는 효과를 각각 30분 단위로 합산 통계 처리하였고, 그에 대한 통계처리 방법은 student's t-test에 의하였으며, p-value는 0.05 미만인 경우 유의하다고 판단하였다.

결 과

1. 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압에 미치는 효과

GCMT를 1 mg/kg과 5 mg/kg, 10 mg/kg을 투여하였을 때의 국소 뇌혈류량은 증가하는 경향을 보였으나, 통계적으로 유의하지는 않았다. 이러한 증가추세는 20 mg/kg을 투여하였을 때 통계적으로 유의한 증가를 보였다. GCMT를 투여하지 않은 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 기저치를 100%로 환산하였을 때, GCMT 20 mg/kg를 투

여한 군의 rCBF는 124.8±6.3% 였다(Fig. 1). 정상 흰쥐에 GCMT를 투여하고 평균 혈압의 변화를 관찰한 결과 모든 투여 농도에서 통계적으로 유의한 혈압 변화는 관찰되지 않았다(Fig. 1).

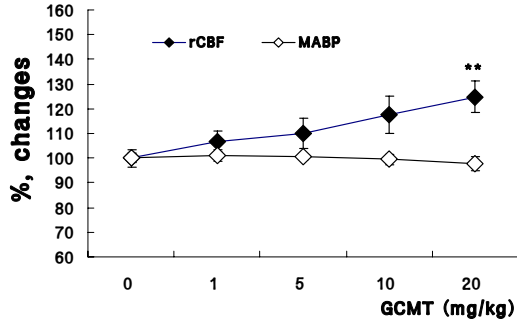


Fig. 1. Effects of GCMT on the rCBF and MABP in normal rats. rCBF and MABP were measured using Laser doppler flowmeter at increasing concentration of FP. GCMT : Gagam-ChongMyeong-Tang (加減聰明湯) rCBF ; regional cerebral blood flow, MABP ; mean arterial blood pressure. The present data were expressed as mean±SD of 6 experiments. **P<0.01 compared to non-treated control.

2. 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 작용기전 관찰

인도메타신을 전처치한 후 GCMT를 처리한 IDM군의 국소 뇌혈류량은 GCMT를 단독으로 투여한 경우와 특별한 차이를 보이지 않았다. 메틸렌블루를 전처치한 후 GCMT를 용량별로 투여한 MTB군의 국소 뇌혈류량은 대조군에 비해 통계적으로 유의한 감소를 보였다. 대조군의 국소 뇌혈류량 기저치를 100%로 환산하였을 때, GCMT 1, 5, 10, 20 mg/kg를 투여한 군의 rCBF는 각각 102.8±4.9%, 105.3±5.8%, 108.7±6.2%, 120.9±6.0% 였다(Fig. 2).

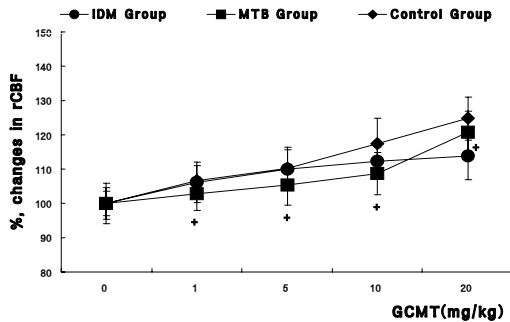


Fig. 2. Inhibitory effects of IDM and MTB on elevated rCBF induced by GCMT in normal rats. After, treatment with IDM and MTB at indicated dosage, rCBF were measured using Laser doppler flowmeter. rCBF ; regional cerebral blood flow, IDM : indomethacin (1 mg/kg, i.p.) treated group, MTB : methylene blue (10 μg/kg, i.p.) treated group, The present data were expressed as mean±SD of 6 experiments. +P<0.05 compared to non-treated control.

3. 정상 흰쥐의 평균 혈압 작용기전 관찰

인도메타신을 전처치한 후 GCMT를 처리한 IDM군의 평균 동맥 혈압은 GCMT를 단독으로 투여한 경우에 비하여 통계적으로 유의한 감소를 보였다. 대조군의 국소 뇌혈류량 기저치를 100%로 환산하였을 때, GCMT 1, 5, 10, 20 mg/kg를 투여한 군의 rCBF는 각각 98.7±3.2%, 95.5±2.3%, 94.3±2.5%, 93.7±2.9% 였다. 그러나, 메틸렌블루를 전처치한 후 GCMT를 용량별로 투여한

MTB군의 평균 동맥 혈압은 대조군과 비교하여 통계적으로 유의한 변화를 보이지 않았다(Fig. 3).

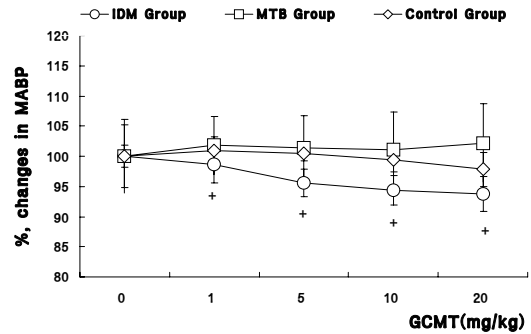


Fig. 3. Inhibitory effects of IDM and MTB on elevated MABP induced by GCMT in normal rats. After, treatment with IDM and MTB at indicated dosage, MABP were measured using Laser doppler flowmeter. MABP ; mean arterial blood pressure, IDM : indomethacin (1 mg/kg, i.p.) treated group, MTB : methylene blue (10 μg/kg, i.p.) treated group, The present data were expressed as mean±SD of 6 experiments. +P<0.05 compared to non-treated control.

4. 뇌허혈 유발 흰쥐의 국소 뇌혈류량 변동에 미치는 개선 효과

뇌허혈 상태 대조군의 국소 뇌혈류량은 정상 상태의 50% 정도로 감소하여 120분 동안 뇌혈류가 잘 차단되었음을 보였다. 이러한 차단은 재관류에 의해서 회복되는 경향을 보였다. 회복 경향은 매우 불안정 하였으나 기저치에 비하여서는 증가된 상태를 유지하였다. GCMT를 투여한 후, 이와 동일한 방법으로 뇌허혈과 재관류를 유도하고 국소 뇌혈류량을 관찰한 결과 대조군의 불안정한 국소 뇌혈류량의 변화에 비해 유의성 (P<0.001) 있게 안정적으로 개선되었다(Fig. 4).

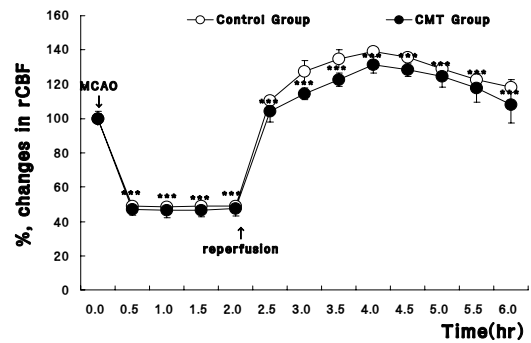


Fig. 4. Effect of GCMT on the rCBF response in cerebral ischemic rats. After treatment with GCMT, MCAO was exerted for 120 min, then Reperfusion was also exerted. MCAO : right middle cerebral artery occlusion, Control : non-treated group. Sample : After MCAO was exerted, GCMT (10 mg/kg, i.p.) treated group. The present data were expressed as mean±SD of 6 experiments.

고찰

聰明湯(CMT)은 임상가에서 흔히 이용되어온 처방으로 역대 의가들은 이 처방을 기억력 감퇴, 건망증 등의 증상을 치료하는데 활용하여 왔다^{6,7)}. 최근 들어서는 학습효과 증진을 목적으로 수술생에게 활용하는 경우가 더욱 늘어나고 있다. 《東醫寶鑑》

內景篇의 神에 健忘의 치료편에 健忘의 원인에 대하여 언급하고 있는데, 《黃帝內經》을 인용하여 “上氣不足 下氣有餘 腸胃實而心肺虛 虛則榮衛留於下 久之不以時上 故善忘也”라 하여, 心肺를 포함한 上草의 虛證을 원인으로 삼고 있다⁸⁾. 또한, 《醫宗金鑑》의 설을 인용하여 “主心脾二經 蓋心之官則思脾之官 亦主思 此由思慮過多 心傷 則血耗散神不守舍 脾傷 則胃氣衰憊而慮愈深 二者皆令人 思卒然而忘也.”라 하여 心脾 二臟의 문제라 하였고 그 치료법으로 “必先養其心血 理其脾土”를 들었다⁸⁾. 《東醫寶鑑》에 수재된 聰明湯은 白茯苓, 甘草달인 물에 담근 후, 생강즙으로 遠地, 石菖蒲를 각각 동량으로 사용하고 있다.

본 연구진은 《東醫寶鑑》의 聰明湯의 약물 중에 국내에서 생산되고 있지 않은 遠地를 제외하고, 人蔘, 黃芪, 白朮, 當歸, 木香 甘草 등을 첨가하여 加減聰明湯(GCMT)를 창방하였다. 이때, 加味된 人蔘, 黃芪, 白朮, 當歸, 木香, 甘草 등은 心脾陽虛에 의한 神志 질환에 가장 많이 쓰이는 歸脾湯¹⁴⁾의 일부에 해당한다. GCMT에 대한 연구로는 대표적으로 강⁷⁾등이 뇌신경교 성상세포의 TNF- α 생성을 총명탕 추출물이 효과적으로 억제하여 준다는 내용이 있고, 본 연구에 사용된 처방과 유사한 加味歸脾聰明湯이 노화 백서의 항산화 기능을 개선하여 줌을 보고한 연구가 있다¹⁰⁾. 이런 연구를 근거로 하여 본 연구진은 GCMT가 정상 동물에서 국소뇌혈류량을 개선하는 효과가 있고, 허혈이 유발된 동물에서 좀더 안정적인 뇌혈류 개선을 보일 것이라는 가설을 세우고 본 연구를 진행 하였다.

본 논문의 결과에서 GCMT는 정상 흰쥐에서 국소 뇌혈류량을 농도에 비례하여 증가시키는 경향을 보였다. 20 mg/kg의 GCMT는 통계적으로 유의한 국소 뇌혈류량의 증가를 보였다. 그러나, 동맥의 평균 혈압은 특별한 영향을 받지 않았다(Fig. 1). 이는 뇌혈류량이 평균 혈압과 뇌혈관의 직경에 비례한다는 것¹⁵⁾에 비추어 볼 때, GCMT는 평균 혈압에 작용하기 보다는 뇌혈관의 직경을 확장시킴으로써 국소 뇌혈류량이 유의하게 증가시킨 것으로 생각되었다.

메틸렌 블루는 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase를 억제하는 약물¹⁶⁾로 궁극적으로 NO에 의한 혈관 이완을 방지한다¹⁷⁾. 인도메타신은 prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase를 억제하는 약물이며, Cyclooxygenase에 의한 최종 산물인 prostaglandin은 강력한 혈관 확장 물질 중의 하나이다¹⁸⁾. GCMT 투여로 유의성 있게 증가된 국소 뇌혈류량이 뇌혈관의 직경 확장에 의한 것인지에 대하여 알아보고자 혈관 확장 억제제를 전처치하였다. Cyclooxygenase의 억제제인 인도메타신을 전처치한 후 GCMT를 투여한 결과, IDM군의 국소 뇌혈류량은 대조군의 국소 뇌혈류량은 특별한 변화를 보이지 않았다(Fig. 2). 그러나 guanylate cyclase의 억제제인 메틸렌블루를 전처치한 후 GCMT를 투여한 결과, MTB군의 국소 뇌혈류량은 대조군의 국소 뇌혈류량보다 유의성있게 감소되었다(Fig. 2). 상기한 결과를 정리해보면, GCMT의 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압 상승을 메틸렌블루가 효율적으로 억제한 것으로 보인다. 이러한 결과는 GCMT의 국소 뇌혈류량 및 평균혈압 상승의 기전에는 guanylate cyclase 관련 기전이 관여한다는 강력한 증거로 해석되었다.

뇌혈류 감소로 인한 뇌손상은 뇌혈류가 감소되는 당시보다 허혈이 일어난 조직으로 혈액이 재관류됨으로써 산소가 다시 공급될 때 심각하게 발생된다¹⁹⁾. 본 논문의 결과에서 GCMT군은 재관류 후 불안정한 증가 상태를 보였던 대조군의 국소 뇌혈류량에 비하여 보다 유의성 있게 안정화되었고, 재관류 4시간 후에는 기저치와 비슷한 국소 뇌혈류량을 나타내었다. 이와 같은 결과를 통해서 볼 때 정상 흰쥐에서 국소 뇌혈류량을 유의성 있게 변화시킨 GCMT가 뇌허혈시에도 국소 뇌혈류량의 변동을 유의하게 개선시킴으로써 허혈로 인한 뇌손상을 억제할 수 있을 것으로 생각된다(Fig. 4).

결론

加減聰明湯(GCMT)을 구강 투여한 흰쥐의 국소뇌혈류량 (regional Cerebral Blood Flow, rCBF) 및 평균동맥혈압(Mean Artery Blood Pressure, MABP)의 변화를 관찰하고, 이러한 변화와 관련된 기전을 알아보기 위하여 Indomethacin과 methylene blue를 전처치 한 다음 rCBF와 MABP의 변화를 살펴 보았다. 또한, 흰쥐에 허혈을 유발한 다음 GCMT를 투여하면서 뇌혈류 개선 양상을 종합적으로 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

국소뇌혈류량을 유의성 있게 증가시켰다. 평균 동맥혈압에는 특별한 영향을 미치지 않았다. 상승된 국소뇌혈류량은 메틸렌 블루의 전처치를 통하여 억제되었고, 인도메타신 전처치는 특별한 영향을 미치지 않았다. 인도메타신 전처치에 의하여 평균 동맥 혈압은 유의한 감소를 보였다. 허혈 모델 동물에서 재관류 후 불안정한 증가 상태를 보였던 대조군의 국소 뇌혈류량을 유의성 있게 안정화시켰다.

이상의 결과들에서 加味聰明湯은 정상 동물 및 허혈 동물에서 국소뇌혈류량을 증가시킬 수 있으므로, 노화에 의한 痴呆 예방, 健忘症에 대한 예방 및 치료 보조제로서의 가능성을 제시하는 바이며, 추후 노화나 건망증 동물 모델을 활용한 후속 연구가 필요하리라 생각된다.

감사의 글

본 연구는 중소기업청 산학연 공동기술개발컨소시엄사업 과제로 전남생약농업협동조합과 공동으로 연구하였음.

참고문헌

1. 李時珍. 本草綱目. 서울, 고문사, pp 603-604, 1973.
2. 王清任. 醫林改錯. 대련, 국풍출판사, pp 22-25, 1975.
3. 대한신경외과학회. 신경외과학. 서울, 중앙문화사, pp 150-156, 275-276, 1998.
4. 김남용. 보양환오탕이 혈압 및 국소뇌혈류량에 미치는 영향. 원광대학교 대학원, 1998.
5. 박병민, 홍재의, 고영철, 신조영, 이시형. 삼소음이 백서의 국

- 소뇌혈류량과 혈압에 미치는 영향. 대한한방내과학회지 23(1):33-39, 2002.
6. 彭怀仁. 中華名醫方劑大全. 북경, 금순출판사, p 748, 1990.
 7. 강형원, 류영수, 이종길. 뇌신경교 정상세포로부터 종양괴사인자 알파의 생성에 있어서 총명당의 효과, 동의신경정신과학회지 10(1):109-119, 1999.
 8. 허준. 東醫寶鑑. 서울, 남산당, pp 98-99, 1987.
 9. 陳羅雷 외. 古今圖書集成醫部全錄(제7권). 북경, 인민위생출판사, p 2150, 1983.
 10. 김인재, 이상룡. 加味歸脾聰明湯이 노화 백서의 (白鼠) 혈액 변화 및 혈청과 뇌조직의 항산화물 활성에 미치는 영향, 동의신경정신과학회지 9(2):53-69, 1998.
 11. 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.
 12. 김경환. 이우주의 약리학 강의(제4판). 서울, 의약문화사, pp 82, 120-124, 146, 355, 397, 404, 432-442, 1998.
 13. Longa, E.Z., Weinstein, P.R., Carlson, S., Cummins, R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats, Stroke 20(1):84-91, 1989.
 14. 黃度淵. 證脈方藥合編. 서울, 남산당, p 197, 1994.
 15. 김우겸. 인체의 생리. 서울, 서울대학교 출판부, pp 30-47, 107-118, 1985.
 16. 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.
 17. Okura, Y., Takeda, K., Honda, S., Hanawa, H., Watanabe, H., Kodama, M., Izumi, T., Aizawa, Y., Seki, S., Abo, T. Recombinant murine interleukin-12 facilitates induction of cardiac myosin-specific type 1 helper T cells in rats, Circ Res. 82(10):1035-1042, 1998.
 18. Wang, Q., Pelligrino, D.A., Paulson, O.B., 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.
 19. McCord, J.M. Mechanisms of disease ; oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury, New Eng J. Med. 312: 159-163, 1985.