대한한방내과학회지 제30권 2호(2009년 6월)
Korean J. Orient.Int. Med. 2009:30(2)298-305

愈風養營湯이 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 및 평균혈압에 미치는 影響

조국령, 안가영, 전상윤
동신대학교 한의과대학 내과학교실

Effects of *Yupoongyangyeong-tang*(YYT) on the Changes of Regional Cerebral Blood Flow and Mean Arterial Blood Pressure in Rats

Gook-ryung Cho, Ga-yong An, Sang-yun Jeon
Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Dong-shin University

ABSTRACT

Objectives : The present study was carried out to investigate the effects of *Yupoongyangyeong-tang*(YYT) on changes of regional cerebral blood flow (rCBF) and mean arterial blood pressure (MABP) in rats. In addition, the author also investigated action mechanisms of YYT on changes in rCBF and MABP.

Methods and Results : In this study, treatment with YYT elevated rCBF in a dose-dependent manner, but MABP levels were elevated only in the 10 mg/ml treatment group. Pre-treatment with indomethacin, an inhibitor of cyclooxygenase, inhibited increase of rCBF effectively. Pre-treatment with methylene blue, an inhibitor of guanylate cyclase, inhibited increase of rCBF induced by YYT, too. In addition, pre-treatment with indomethacin also inhibited increase of MABP. However, pre-treatment with methylene blue did not affect MABP levels.

Conclusion : These results suggest that YYT is useful to treat patients with diseases related to cerebral ischemia, because YYT can increase rCBF. In addition, the mechanisms are thought to be related to both cyclooxygenase and guanylate cyclase.

Key words : *Yupoongyangyeong-tang*(YYT), Changes of Regional Cerebral Blood Flow(rCBF), mean arterial blood pressure (MABP)

Ⅰ. 서 론

뇌는 혈액을 통해 산소와 포도당 등의 영양물질을 공급받고 있으며, 뇌혈류량은 정상적으로 분당 700~800 ㎖가 공급된다. 뇌혈류량은 뇌관류압(평균동맥압)에 비례하고 뇌혈관 저항에 반비례하며, 뇌혈관의 저항은 뇌혈관 직경에 반비례하기 때문에 정상적인 뇌혈류 유지를 위해서는 혈압이 하강될 경우 뇌혈관은 확장되어야 하고, 혈압이 상승될 경우 반대로 뇌혈관은 수축되어야 한다[1-3]. 의식의 소실은 뇌로 가는 혈류가 정지된 후 15초 이내에 발생하며, 뇌조직에 대한 비가역적 손상은 5분 이내에 발생 한다[4].

생활수준의 향상과 의학의 발전에 따라 평균 수명의 증가와 함께 고혈압의 적극적인 관리와 식생활의 변화로 허혈성 뇌혈관 질환으로 이환된 환자의 수가 늘어나면서[5], 뇌에 대한 사회적인 관심 또

· 교신저자: 전상윤 광주광역시 남구 월산동 377-12
동신대 광주한방병원 2진료실
TEL: 062-350-7114
E-mail: jaw111@hanmail.net

한 높아지고 있으며, 이에 따라 뇌혈류 역학 변동 및 그 작용기전을 밝히려는 연구도 활발히 진행되고 있다[6].

뇌혈류에 대한 한의학에서의 연구로는 祛風除濕湯 등의 처방[7-11] 및 車前根, 半夏 등 단일 약물[12-15], 足三里 등 경혈[16-20]을 이용한 연구가 다양하게 보고되고 있다.

愈風養營湯은 《晴崗醫鑑》[21]에 수록된 獨活寄生湯의 變方으로 중풍후유증, 특히 기혈이 허약한 중풍후유증, 上下肢의 痺痛, 機能鈍麻에 많이 응용된 처방이며, 老衰性動脈硬化症에도 임상에서 많이 활용되고 있다.

이에 저자는 愈風養營湯 추출물이 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압에 미치는 효과와 작용기전을 실험적으로 규명하고자 혈관 확장 인자 억제제인 인도메타신과 메틸렌블루로 전처치 후 관찰한 결과 유의성을 얻었기에 보고하는 바이다.

Ⅱ. 재료 및 방법

1. 재 료

1) 동 물

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

2) 약 재

실험에 사용된 愈風養營湯(*Yupoongyangyeong-tang*, YYT)은 《晴崗醫鑑》[21]에 準하였으며, 동신대학교 광주한방병원에서 구입한 후 정선하여 사용하였다 (Table 1).

Table 1. Prescription of *Yupoongyangyeong-tang* (YYT)

韓藥名	生藥名	用量(g)
熟地黃	RADIX REHMANNIAE PREPARATA	6.0
白芍藥	RADIX PAEONIAE ALBA	6.0
當 歸	RADIX ANGELICAE GIGANTIS	6.0
川 芎	RHIZOMA CHUANXIONG	4.0
橘 皮	PERICARPIUM CITRI RETICULATAE	4.0
半 夏 (薑拌)	RHIZOMA PINELLIAE	4.0
白茯苓	PORIA	4.0
秦 艽	RADIX GENTIANAE MACROPHYLLAE	4.0
獨 活	RADIX ARALIA CORDATAE	4.0
牛 膝	RADIX ACHYRANTHIS BIDENTATAE	4.0
防 風	RADIX SAPOSHNIKOVIAE	4.0
細 辛	HERBA ASARI	2.0
桂 皮	CORTEX CINNAMOMI	2.0
甘 草	GLYCYRRHIZAE RADIX	2.0
竹 瀝	CAULIS IN LIQUAMEN PHYLLOSTACHYOS	2.0
生 薑	ZINGIBERIS RHIZOMA RECENS	3.0
	總 計	61.0

2. 방 법

1) 검액의 제조

愈風養營湯 2첩 분량 (122.0g)을 각각 3,000 mL 환저 플라스크에 증류수 1,500 mL와 함께 넣어 120분간 가열한 후 전탕액을 여과한 뒤 5,000 rpm으로 30분간 원심분리(VS 6000CFN, vision, Korea)한 후 rotary vacuum evaporator (EYELA, JAPAN)에 넣어 122.0 mL로 농축 하였다.

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 ㎜ 측방, -2~1 ㎜ 전방에 직경 5~6 ㎜의 두개창 수술을 시행하였다.

이때 두개골의 두께를 최대한 얇게 남겨 경막외 출혈을 방지하도록 하였다. Laser doppler flowmeter (Transonic Instrument, U.S.A.)용 needle probe (직경 0.8 ㎜)를 대뇌 (두정엽) 피질 표면에 수직이 되도록 stereotaxic micromanipulator를 사용하여 뇌연막 동맥에 조심스럽게 근접시켰다. 일정시간 동안 안정시킨 후 실험 절차에 따라 YYT을 용량별 (0.01 ㎎/㎏, 0.1 ㎎/㎏, 1.0 ㎎/㎏, 10.0 ㎎/㎏, i.p.)로 투여한 다음 변화되는 rCBF를 각각 30분 동안 측정하였다[22].

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

흰쥐를 750 ㎎/㎏의 urethane (Sigma, U.S.A)으로 마취시킨 후 체온이 37~38℃로 유지될 수 있도록 heat pad 위에 복와위로 고정시켰다. YYT 투여 용량 (0.01 ㎎/㎏, 0.1 ㎎/㎏, 1.0 ㎎/㎏, 10.0 ㎎/㎏, i.p.)에 따른 MABP 변화는 흰쥐의 대퇴동맥에 삽입된 polyethylene tube에 연결된 pressure transducer (Grass, U.S.A.)를 통하여 MacLab과 macintosh computer로 구성된 data acquisition system으로 각각 30분 동안 측정하였다[22].

4) rCBF 및 MABP 변화에 미치는 기전 관찰

YYT이 rCBF 및 MABP 변화에 미친 작용 기전을 알아보기 위하여 혈관 확장 인자 억제제인 Indomethacin(1 ㎎/㎏, i.p., IDM, Sigma I7378)과 methylene blue(0.01 ㎎/㎏, i.p., MTB, Sigma M9140)를 사용하여 전처치한 후 YYT 투여 용량 (0.01 ㎎/㎏, 0.1 ㎎/㎏, 1.0 ㎎/㎏, 10.0 ㎎/㎏, i.p.)에 따라 변화되는 rCBF 및 MABP를 각각 30분 동안 측정하였다[23].

3. 통계 처리

YYT가 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 경우에만 유의성을 인정하였다.

Ⅲ. 성 적

1. YYT 추출물이 rCBF 및 MABP에 미치는 효과

YYT 추출물을 투여하지 않은 정상 흰쥐의 rCBF를 100%로 환산하였을 때, YYT 추출물을 투여한 결과 rCBF는 농도의존적으로 증가하는 경향을 보였으며, 특히 1.0 ㎎/㎏, 10 ㎎/㎏ 투여시에는 124.29±8.40%, 127.41±8.09%로 나타나 유의성 있는 증가를 나타내었다(Fig. 1).

YYT 추출물을 투여하지 않은 정상 흰쥐의 MABP를 100%로 환산하였을 때, YYT 추출물을 투여한 결과 MABP는 10 ㎎/㎏ 농도에서만 107.82±2.48%로 유의한 상승이 관찰되었다(Fig. 1).

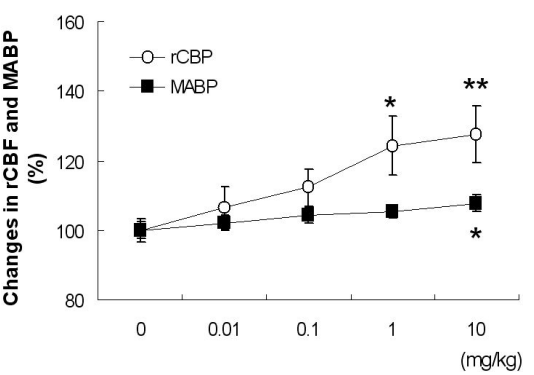

Fig. 1. Effects of YYT on the rCBF and MABP in normal rats.

rCBF : regional cerebral blood flow,
MABP : mean arterial blood pressure.
The present data were expressed as mean±SD of 6 experiments. *P<0.05, **P<0.01 compared to non-treated control.

2. IDM 전처치 후 rCBF 관찰

IDM 전처치한 후 YYT 추출물을 투여하지 않은 정상 흰쥐의 rCBF를 100%로 환산하였을 때, YYT 추출물 투여시 rCBF는 0.01 ㎎/㎏에서는 93.44±3.01%, 0.1 ㎎/㎏에서는 99.59±4.78%, 1 ㎎/㎏에서는 105.64±5.70%, 10 ㎎/㎏에서는 111.13±5.01%로 나타나 농도 의존적으로 증가하였으나, IDM

전처치 한 군이 정상군에 비해 유의성 있게 감소하였다(Fig. 2).

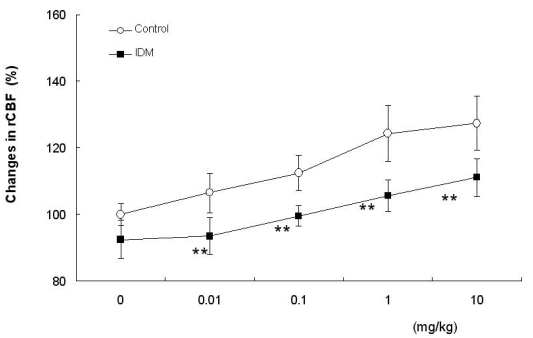

Fig. 2. Inhibitory effects of IDM on elevated rCBF induced by YYT in normal rats.

rCBF : regional cerebral blood flow,
IDM : indomethacin (1 ㎎/㎏, i.p.) treated group.
The present data were expressed as mean±SD of 6 experiments. **P<0.01 compared to non-treated control.

3. IDM 전처치 후 MABP 관찰

IDM을 전처치한 후 YYT 추출물을 투여하지 않은 정상 흰쥐의 MABP를 100%로 환산하였을 때, YYT 추출물 투여 시 MABP는 0.01 ㎎/㎏에서는 99.67±3.23%, 0.1 ㎎/㎏에서는 99.76±3.01%, 1 ㎎/㎏에서는 100.64±3.61%, 10 ㎎/㎏에서는 102.14±1.78%로 나타나 IDM 전처치 한 군이 정상군에 비해 유의성 있게 억제되었다(Fig. 3).

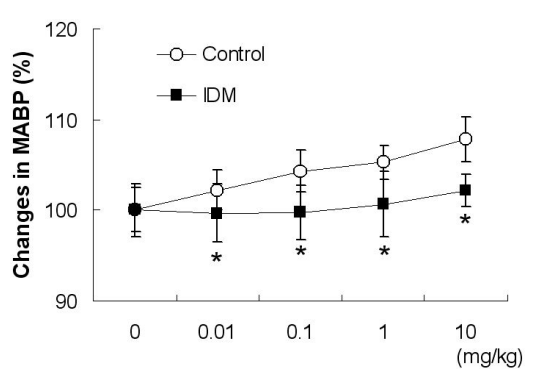

Fig. 3. Inhibitory effects of IDM on MABP induced by YYT in normal rats.

MABP : mean arterial blood pressure,
IDM : indomethacin (1 ㎎/㎏, i.p.) treated group.
The present data were expressed as mean±SD of 6 experiments. *P<0.05 compared to non-treated control.

4. MTB 전처치 후 rCBF 관찰

MTB 전처치 후 YYT 추출물을 투여하지 않은 정상 흰쥐의 rCBF를 100%로 환산하였을 때, YYT 추출물을 투여시 rCBF는 0.01 ㎎/㎏에서는 102.48±3.49%, 0.1 ㎎/㎏에서는 108.25±5.51%, 1 ㎎/㎏에서는 112.41±7.46%, 10 ㎎/㎏에서는 117.69±5.75%로 나타나 농도 의존적으로 증가 하였으나, MTB 전처치 한 군이 정상군에 비해 유의성 있게 감소되었다(Fig. 4).

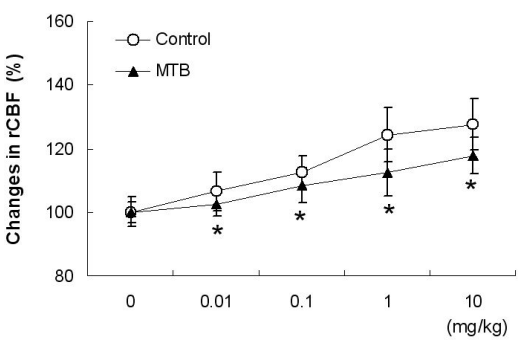

Fig. 4. Inhibitory effects of MTB on elevated rCBF induced by YYT in normal rats.

rCBF : regional cerebral blood flow,
MTB : methylene blue (10 ㎍/㎏, i.p.) treated group.
The present data were expressed as mean±SD of 6 experiments. *P<0.05 compared to non-treated control.

5. MTB 전처치 후 MABP 관찰

MTB를 전처치한 후 YYT 추출물을 투여하지 않은 정상 흰쥐의 MABP를 100%로 환산하였을 때, YYT 추출물을 투여한 후 MABP를 관찰한 결과, 유의성 있는 변화를 보이지 않았다(Fig. 5).

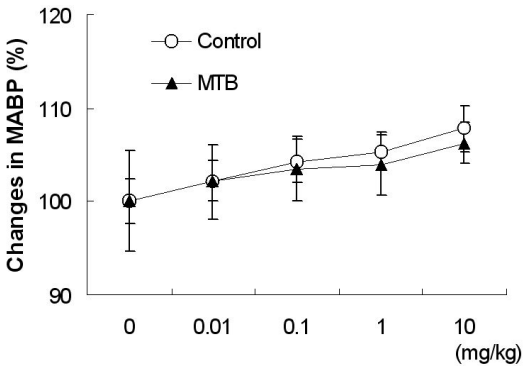

Fig. 5. Inhibitory effects of MTB on MABP induced by YYT in normal rats.

MABP : mean arterial blood pressure.
MTB : methylene blue (10 ㎍/㎏, i.p.) treated group.
The present data were expressed as mean±SD of 6 experiments.

Ⅳ. 고 찰

인간 뇌의 무게는 전 체중의 약 2% 정도임에도 불구하고, 휴식시 심장 박출량의 약 15%, 그리고 흡입하는 전체 산소량의 약 20%를 필요로 한다. 또한 뇌는 글리코겐의 저장능력이 거의 없어 뇌대사작용에 필요한 ATP생산을 포도당의 산화 부인산 반응에 전적으로 의존하게 된다[1].

뇌혈관 질환은 뇌의 정상적인 혈액공급의 장애에 의한 모든 신경 질환으로 뇌졸중이라고 불리우고 있다[24].

우리나라의 경우 신생물 다음으로 높은 발병률을 나타내고 있으며, 과거에는 뇌출혈이 뇌경색에 비해 월등히 높은 비율로 발병하였으나, 최근에는 고혈압의 적극적인 치료와 식생활의 변화에 따라 뇌경색의 발생이 많아지고 있다[25]. 이에 뇌에 대한 사회적인 관심 또한 높아짐에 따라 뇌혈류 역학 변동 및 그 작용기전을 밝히려는 연구도 활발히 진행되고 있다[26].

愈風養營湯은 獨活寄生湯의 變方으로 養血滋陰하는 熟地黃, 當歸, 川芎, 白芍藥, 橘皮, 理氣健脾, 燥濕化痰하는 半夏, 白茯苓, 生薑, 祛風濕하는 秦艽, 獨活, 防風, 牛膝, 細辛, 補命門火, 溫中散寒하는 桂皮, 補脾益氣, 潤肺止咳, 緩急止通, 淸熱解毒 하는 甘草, 淸熱化痰, 鎭痙利竅하는 竹瀝으로 구성되어 있고[27] 중풍후유증, 上下肢의 痺痛, 機能鈍麻 등에 많이 응용된 처방이다. 중풍 후 장기 경과되어 氣血이 虛한 데 잘 쓰이며 老衰性動脈硬化症에도 빈용 된 처방이다[21].

이에 YYT 추출물이 rCBF 및 MABP에 미치는 효과 및 작용기전을 알아보고자 혈관확장인자 억제제인 IND과 MTB를 전처치한 후 rCBF, MABP의 변화을 관찰하였다.

실험 결과에서 YYT 추출물은 정상 흰쥐에서 rCBF는 농도에 비례하여 증가시키켰 으며, 특히 1.0 ㎎/㎏ 농도 이상의 YYT 투여시 유의성 있는 rCBF의 증가를 보였다. 또한 MABP는 10 ㎎/㎏ 투여시 유의한 상승를 관찰 할 수 있었다 (Fig. 1). 이는 뇌혈류량이 뇌혈관의 직경에 비례한다는 것[28]에 비추어 볼 때, YYT 추출물은 MABP에 작용하기 보다는 뇌혈관의 직경을 확장시킴으로써 rCBF가 유의하게 증가된 것으로 생각되었다.

IDM은 prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase를 억제하는 약물이며, cyclooxygenase에 의한 최종 산물인 prostaglandin은 강력한 혈관 확장 물질 중의 하나이다[29]. 이러한 작용 때문에 prostaglandin에 대한 억제 물질들은 항염증 작용이 있는 것으로 여겨져 왔으며[30-31], 최근 prostaglandin과 관련된 각종 암종의 형성 및 전이에 대한 연구들이 진행되고 있다[32-33].

본 실험 결과에서 IDM의 전처치는 YYT에 의한 rCBF의 증가를 효율적으로 억제하였다(Fig. 2). 이러한 결과는 YYT가 rCBF을 증가시킴에 있어 cyclooxygenase와 관련하여 혈관을 확장시켜 뇌혈류량을 증가시켰음을 알 수 있다. 또한, IDM을 전처치한 다음, MABP의 변화를 살펴본 결과 모든 농도의 YYT 투여군에서 유의한 MABP의 저하가 관찰되었다 (Fig. 3). 이러한 결과는 혈관 수축 또

는 심장 박출량 증가가 없는 것으로 볼 때[1], YYT가 prostaglandin과 관련된 기전으로 혈관을 수축시키거나, 심장을 흥분시키는 기능은 거의 없는 것으로 해석된다.

뇌혈류량은 뇌관류압에 비례하고 뇌혈관 저항에 반비례하는데, 뇌관류압은 생리적 상태하에서 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 한다[1].

MTB는 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase를 억제하는 약물[34]로 궁극적으로 NO(nitric oxide)에 의한 혈관 이완을 방지 한다[35].

본 실험 결과에서 MTB를 전처치한 후 YYT 투여시 rCBF는 유의성 있게 억제하였으나, IDM의 억제 정도에는 미치지 못하였다 (Fig. 4). 이러한 결과 역시 YYT가 rCBF을 증가시키는 기전은 혈관 확장과 관련 있고, 혈관 확장의 기전 중에서 guanylate cyclase와 관련된 기전과 관계가 있는 것으로 해석되지만, 주로 cyclooxygenase와 관련된 기전이 더 많이 작용하는 것으로 해석된다. 또한, 본 논문에서 MTB을 전처치한 다음, MABP의 변화 또한 살펴본 결과 YYT의 농도에 관계없이 MABP의 변화가 관찰되지 않았다(Fig. 5).

이상의 결과들을 종합해 보면, YYT 추출물은 정상 흰쥐의 뇌혈류량를 증가시켰으며, 뇌혈류량 증가에는 guanylate cyclase와 cyclooxygenase 관련 기전에 모두 관여하는 것으로 나타났으나, 주로 cyclooxygenase의 기전이 관여하는 것으로 보여진다.

이러한 결과들에서 YYT가 허혈성 뇌혈관 질환에 증상을 개선시킬 가능성이 있을 것으로 사료되며, 추후 허혈성 병태 모델에 대한 연구가 계속 되어야 할 것으로 생각된다.

V. 결 론

정상흰쥐의 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압에 미치는 愈風養營湯 추출물의 효과와 작용기전을 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1. 愈風養營湯 추출물은 정상 흰쥐에서 투여 용량에 비례해 국소 뇌혈류량이 증가되었으며, 특히 1.0 ㎎/㎏, 10 ㎎/㎏ 투여시 유의성 있게 증가되었다.
2. 愈風養營湯 추출물은 정상 흰쥐의 평균혈압에 유의성 있는 변화를 보이지 않았으나, 10 ㎎/㎏ 투여시 유의한 평균혈압의 상승을 보였다.
3. Indomethacin을 전처치한 결과 愈風養營湯 추출물의 투여 용량과 관계없이 정상군 보다 국소 뇌혈류량 증가와 평균혈압 상승이 유의성 있게 억제되었다.
4. Methylen blue를 전처치한 결과 愈風養營湯 추출물의 투여 용량과 관계없이 정상군 보다 국소 뇌혈류량의 증가가 유의성 있게 억제되었고, 평균혈압은 변화가 없었다.

이러한 결과들을 바탕으로, 愈風養營湯은 뇌혈관의 직경을 확장시킴으로써 국소 뇌혈류량을 증가시키며, 이러한 기전에는 Guanylate cyclase와 Cyclooxygenase 관련 기전에 모두 관여하는 것으로 보여 진다.

참고문헌

1. 대한신경외과학회. 신경외과학, 서울: 중앙문화사; 1998, p. 150-6, 275-6.
2. 김남용. 보양환오탕이 혈압 및 국소뇌혈류량에 미치는 영향. 원광대학교 대학원, 1998.
3. 박병민, 홍재의, 고영철, 신조영, 이시형. 삼소음이 백서의 국소뇌혈류량과 혈압에 미치는 영향.

대한한방내과학괴지. 2002;23(1):33-9.
4. 의과대학 신경해부학교수 편. 증례를 통한 임상 신경해부학. 서울: 한우리; 1998, p. 191.
5. 신우진, 서수현, 홍현우, 이성도, 김재연, 김철우. 중풍환자 중 언어장애에 대한 임상적 고찰. 대한한방내과학회지. 2004;25(3):529-38
6. 노영만. 청신양영탕이 국소 뇌혈류량 및 평균 할압에 미치는 실험적 효과. 동신대학교 대학원, 2004.
7. 전상윤. 祛風除濕湯이 흰쥐의 腦血流 變化에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2005;26(3):596-604.
8. 김용진. 滋潤湯이 뇌혈류변화에 미치는 영향. 동신대학교 대학원. 2005.
9. 김성진. 大補元煎의 腦血流 增加效果에 대한 實驗的 硏究. 동신대학교 대학원. 2006.
10. 정국영. 淸肺瀉肝湯 靜脈注入이 血壓, 局所腦血流量 및 腦軟膜動脈에 미치는 영향. 경희대학교 대학원. 2000.
11. 손상곤. 凉膈散火湯이 腦血流 및 腦虛血 손상에 미치는 영향. 경희대학교 대학원. 2000.
12. 김대영. 車前根과 車前葉의 흰쥐 일시적 국소 뇌허혈에 대한 신경보호 효과. 경희대동서의학대학원. 2005.
13. 하니나. 密蒙花의 뇌허혈 모델에서 신경보호효능에 관한 연구. 경희대동서의학대학원. 2005.
14. 김호근. 뇌혈류 및 혈압에 미치는 반하의 효능에 대한 연구, 원광대학교 대학원. 2002.
15. 황일택. 뇌혈휴와 혈압에 미치는 오미자의 효능에 대한 연구. 원광대학교 대학원. 2002.
16. 조남근. 足三里 刺針이 血壓과 腦血流力學에 미치는 영향. 대한침구학회지. 1999;16(4):307-19.
17. 이순호. 中風七處穴 刺針이 腦血流에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2004;21(3):83-97.
18. 신동훈. 大敦 少府 瀉法刺針이 腦血流力學 變動 改善에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2004;21(1):33-50.
19. 이윤영. 行間 刺針이 腦血流力學 變化에 미치는 실험적 연구. 동신대학교 대학원. 2004.
20. 오희홍. 左側 合谷 刺針이 腦血流에 미치는 영향에 관한 核醫學적 考察. 8원광대학교 대학원. 2000.
21. 金永勳. 晴崗醫鑑. 서울: 成輔社; 2001, p. 230.
22. Chen ST, Hsu CY, Hogan EL, Maricque H, Balentine, JD. A model of focal ischemic stoke in the rat : reproducible extension cortical infarction, Stroke 17:738-743, 1986.
23. 김경환. 이우주의 약리학 강의(제4판). 서울: 의학문화사. 1998, p. 82, 120-124, 146, 355, 397, 404, 432-442.
24. 문형배 外 7人. 일반병리학. 서울: 고문사; 2004. p. 394-9.
25. 전국한의과대학 심계내과학교실. 심계내과학. 서울: 군자출판사; 2006, p. 393-4.
26. 정종안. 匀氣散이 흰쥐의 국소뇌혈류량 및 평균협압에 미치는 효과. 동신대학교 대학원. 2006.
27. 신민교. 임상본초학. 서울; 영림사: 2002, p. 172, 237, 240, 249, 294, 308, 321, 326, 328, 469, 525, 531, 650, 712, 760, 819.
28. 김우겸. 인체의 생리. 서울: 서울대학교 출판부. 1985, p. 30-47, 107-18.
29. Wang Q, Pelligrino DA, Paulson OB, Lassen NA. Comparison of the effects of NG-nitro-L-arginine and indomethacin on the hypercapnic cerebral blood flow increase in rats. Brain Res. 1994;641(2):257-64.
30. 양현모, 임순성, 이연실, 신현경, 오양석, 김진경. 토종 복분자와 외래종 복분자 추출물의 항염증효과 비교. 한국식품과학회지. 2007;39(3):342-7.
31. 권순용, 이화성, 이순혁, 임군일, 김시나, 김희석, 황성완, 황성연. 신규 생약 복합추출물에 의한 Prostaglandin E2 활성억제, 염증성 Cytokine 생성 저해 및 진통 작용에 관한 연구. 생약학회지. 2006;37(3):136-42.

32. 송호준. Wnt와 Prostaglandin E2 경로에 의한 마우스 위암 발생. 대한소화기학회지. 2007;49(5):341-2.
33. 이승연, 김희석, 김정옥, 황성완, 황성연. 곽향과 갈근 복합제제의 대장암 세포주 HT-29 증식 저해효과 및 PGE2 생성 억제효과. 생약학회지. 2006;37(4):283-94.
34. Iwamoto J, Yoshinaga M, Yang SP, Krasney E. and Krasney, J. Methylene blue inhibits hypoxic cerebral vasodilation in awake sheep, J. Appl Physiol. 1992;73(6):2226-32.
35. facilitates induction of cardiac myosin-specific type 1 helper T cells in rats, Circ Res. 1998;82(10):1035-42.