

# 滋陰健脾湯加枳殼·天麻가 腦虛血動物의 腦血流力學 變動 改善에 미치는 작용기전

정현우\*

동신대학교 한의과대학 병리학교실

## Mechanism of Jaeumgenby-tang adding Aurantii Fructus · Gastrodae Rhizoma on the Improvement against Changes of Cerebral Hemodynamics in Cerebral Ischemia Rats

Jeong Hyun Woo\*

Department of Pathology, College of Oriental Medicine, Dongshin University

Jaeumgenby-tang(JGT) have been used in oriental medicine for many centuries as a therapeutic agent of vertigo caused by deficiency of qi(氣) and blood(血). Effect of Aurantii Fructus(AF) take off the phlegm by promoting the circulation of qi, Gastrodae Rhizoma(GR) has effects treating for headarch, vertigo by calming the liver and suppressing hyperactivity of the liver-yang(陽). I investigated whether injection of JGT adding AF · GR extract(JTG) affects cerebral hemodynamics [regional cerebral blood flow(rCBF), pial arterial diameter(PAD) in cerebral ischemia rats by MCA occlusion method, and I designed to make manifest whether JTG is mediated by adrenergic  $\beta$ -receptor, cyclooxygenase or guanylate cyclase. The changes of rCBF was determined by laser-doppler flowmetry(LDF), and the changes of PAD was determined by video microscope and width analyzer. The results were as follows in cerebral ischemic rats ; The changes of rCBF and PAD were increased stabilizly by treatment with JTG(10mg/kg, i.v.) during the period of cerebral reperfusion, and pretreatment with propranolol and indomethacin were increased JTG induced increase of rCBF and PAD during the period of cerebral reperfusion. Pretreatment methylene blue was decreased JTG induced increase of rCBF and PAD during the period of cerebral reperfusion. In conclusion, JTG causes a diverse response of rCBF and PAD, and action of JTG is mediated by adrenergic  $\beta$ -receptor and cyclooxygenase. I suggest that JTG has an anti-ischemic effect through the improvement of crebral hemodynamics.

Key words : Jaeumgenby-tang adding AF · GR extract(滋陰健脾湯加枳殼·天麻), cerebral hemodynamics, middle cerebral artery occlusion method, adrenergic  $\beta$ -receptor, cyclooxygenase, guanylate cyclase

### 서론

滋陰健脾湯은 『萬病回春』<sup>1)</sup>에 “臨事不寧 眩暈槽雜者 此心虛脾怯也”라고 수록되어 있지만 許<sup>2)</sup>는 『萬病回春』의 原方에 半夏의 增量과 함께 白芍藥을 加해 心脾虛怯, 氣血不足 및 痰飲으로 인한 眩暈에 사용할 수 있다고 하였다.

眩暈은 심한 어지럼증이나 소용돌이치는 듯한 느낌이 들고,

\* 교신저자 : 정현우, 전남 나주시 대호동, 동신대학교 한의과대학  
· E-mail : hwdolsan@red.dongshinu.ac.kr · Tel : 061-330-3524  
· 접수 : 2003/06/23 · 수정 : 2003/07/30 · 채택 : 2003/09/25

오심구토, 발한, 안면창백, 혈압 및 맥박의 변화 등<sup>3,5)</sup>과 함께 보행장애와 실신까지도 나타나기 때문에<sup>6-8)</sup> 최근에는 현훈의 범주에 고혈압, 內耳性현훈, 빈혈, 신경쇠약 등을 포함시키기도 한다<sup>9)</sup>. 현훈의 원인에 대해 동의학에서는 上氣不足·髓海不足<sup>7)</sup>, 肝風<sup>2,10-11)</sup>, 痰<sup>2,11-13)</sup>, 風火<sup>2,11,14)</sup>, 氣虛·血虛·腎虛<sup>2,11,15-16)</sup> 등에 있다고, 서의학에서는 메니에르병, 양성체위성 현훈 및 일과성 뇌허혈증, 소뇌경색, 뇌간경색 등<sup>3,5)</sup>에 있다고 하였다. 뇌는 심장으로부터 박출되는 혈액의 공급을 받아 산소와 포도당 등의 영양물질을 얻음으로써 제 기능을 수행하지만 만약 뇌에 공급되는 혈류에 장애가 발생하게 되면 산소결핍과 함께 포도당이 부족하게 되어

신경계 손상을 포함한 뇌기능장애가 나타난다<sup>17-18</sup>). 최근, 노년인구의 증가 등으로 뇌에 대한 연구<sup>19-24</sup>)가 활발히 진행되고 있는데, 그 중에서도 현훈에 대한 연구는 문헌적 고찰<sup>25-27</sup>)과 淸暈化痰湯加味方<sup>28-29</sup>)에 대한 실험적 보고 등이 있다. 또한 滋陰健脾湯을 이용한 연구로는 鎮靜 및 補血작용에 미치는 효과<sup>30</sup>)와 뇌 및 혈중의 catecholamine 함량에 미치는 효과<sup>31-32</sup>) 그리고 滋陰健脾湯<sup>33</sup>)이 뇌혈류역학에 미치는 작용기전에 대한 보고 등이 있다. 특히 滋陰健脾湯加味方을 이용한 실험보고들<sup>34-35</sup>)이 발표되고 있는데, 그 중에서도 任 등<sup>34</sup>)은 뇌허혈 상태에서 滋陰健脾湯加枳殼·天麻를 투여한 결과 뇌허혈 동물의 뇌혈류역학을 안정적으로 개선시켰다고 보고하였다.

이에 저자는 滋陰健脾湯에 枳殼과 天麻를 배합한 滋陰健脾湯加味方을 만들어 중뇌대동맥 폐쇄법<sup>36</sup>)으로 뇌허혈 동물을 유발시킨 후 안정적으로 개선된 뇌혈류역학의 작용기전을 알아보고자 혈관확장 억제제들을 전처치 한 다음 뇌허혈 동물의 국소 뇌혈류량과 뇌연막동맥의 직경 변동을 관찰한 결과 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## 재료 및 방법

### 1. 동물 및 약제

동물은 체중 300±10(g)내외의 음성 Sprague-Dawley계 흰 쥐를 항온항습 장치가 부착된 사육장에서 고형사료(삼양주식회사, Korea)와 물을 충분히 공급하면서 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다. 약제는 동신대학교 부속한방병원에서 구입하였다. 처방은 東醫寶鑑의 滋陰健脾湯을 기준<sup>37</sup>)으로 하였으며, 여기에 枳殼과 天麻를 가하였다(JTG). 그 내용<sup>37</sup>)은 Table 1과 같다.

Table 1. Prescription of Jaumgenby-tang addiing Aurantii Fructus · Gastrodae Rhizoma

	Herbs	Quantity(g)	
Jaumgenby-Tang (JGT)	ATRACTYLODIS MACROCEPHALAE RHIZOMA	5.625	
	CITRI PERICARPIUM	3.750	
	PINELLIAE RHIZOMA	3.750	
	PORIA	3.750	
	ANGELICAE GIGANTIS RADIX	2.625	
	PAEONIAE RADIX ALBA	2.625	
	REHMANNIAE RADIX	2.625	
	GINSENG RADIX	1.875	
	PORIA	1.875	
	LIRIOPIS TUBER	1.875	
	POLYGALAE RADIX	1.875	
	CNIDI RHIZOMA	1.125	
	GLYCYRRHIZAE RADIX	1.125	
	ZINGIBERIS RHIZOMA RECENS	7.500	
	JUJUBAE FRUCTUS	8.000	
	Adding	AURANTII FRUCTUS	3.750
		GASTRODAE RHIZOMA	3.750
Totally		57.5	

### 2. 검액의 조제

JTG 2첩분량(115.0g)을 각각 3,000ml 환저 플라스크에 증류수 1,500ml와 함께 넣어 120분간 가열한 다음 전탕액을 여과지로

여과한 뒤 5,000rpm으로 30분간 원심분리기(VS 6000CFN, vision, Korea)로 원심분리한 후 rotary vacuum evaporator (EYELA, Japan)에 넣어 감압농축한 다음 동결건조시켜 14.8(g)을 얻었다.

### 3. 뇌허혈 병태모델 유발<sup>36</sup>)

뇌허혈의 병태모델로서는 널리 사용하는 중뇌대동맥(middle cerebral artery, MCA) 폐쇄법을 이용하였다. 병태모델은 Longa 등의 방법에 따라 동물의 총경동맥과 외경동맥을 결찰하고 내·외경동맥의 분지점으로부터 내경동맥내로 외경동맥을 통하여 3-0 단선조 나일론 봉합사를 삽입함으로써 MCA 기저부를 폐쇄하였다. 2시간 후 내경동맥내에 삽입되어 있는 단선조 나일론 봉합사를 MCA 기저부로부터 제거해 줌으로써 혈액을 재관류시켰다.

### 4. 국소뇌혈류량 변동 측정<sup>38</sup>)

동물을 stereotactic frame(DKI, U.S.A.)에 고정시키고 정중선을 따라 두피를 절개하여 두정골을 노출시킨 후 bregma의 4~6mm 측방, -2~1mm 전방에 직경 5~6mm의 두개창 수술을 시행하였다. 이때 두개골의 두께를 최대한 얇게 남겨 경막의 출혈을 방지하도록 하였다. Laser doppler flowmetry(LDF, Transonic Instrument, U.S.A.)용 needle probe(직경 0.8mm)를 대뇌(두정엽) 피질 표면에 수직이 되도록 stereotactic micromanipulator를 사용하여 뇌연막동맥에 조심스럽게 근접시켰다. 일정시간 동안 안정시킨 후 2)와 같이 뇌허혈 병태모델을 유발시킨 후 실험 protocol에 따라 JTG 10mg/kg(i.v.)을 투여하였다. 병태모델 유발 2시간이 지난 다음 혈류를 재관류시켜 변동되는 국소뇌혈류량(regional cerebral blood flow, rCBF)을 4시간동안 측정하였다.

### 5. 폐쇄두개창 설치<sup>39</sup>)

실험동물의 체위를 복외위로 변경시키고 두부를 stereotactic frame에 고정시킨 다음 정중선을 따라 두피를 절개한 후 두개골의 광상 봉합 미측 두정골에 saline-cooled drill(Dremel, USA)을 사용하여 craniotomy(5×5mm)를 시행하였다. 뇌경막과 지주막을 절개하여 제거함으로써 뇌연막 표면을 노출시키고, craniotomy 주위를 dental acrylic으로 둘러싼 후 dental acrylic mount속에 세 개의 polyethylene tube(두 개는 관류용, 나머지 한 개는 두개내압 측정용)를 심어 놓았다. 그 후 dental acrylic위에 직경 12mm의 cover glass를 놓고 cyanoacrylate를 사용하여 즉시 밀봉시킨 후 95% O<sub>2</sub>와 5% CO<sub>2</sub>로 포화시킨 인공 뇌척수액을 관류시켰다. 이때 두개창의 용적은 약 0.8ml, 그리고 두개내압은 5~8mmHg로 유지하도록 하였다. 인공 뇌척수액의 조성은 다음과 같다 : Na<sup>+</sup> 156.5mEq/l, K<sup>+</sup> 2.95mEq/l, Ca<sup>2+</sup> 2.5mEq/l, Mg<sup>2+</sup> 1.33mEq/l, Cl<sup>-</sup> 138.7mEq/l, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 24.6mEq/l, dextrose 66.5mg/dl 및 urea 40.2mg/dl(pH 7.35~7.40).

### 7. 뇌연막동맥 직경 변동 측정<sup>40-41</sup>)

동물의 두정골에 4)와 같이 폐쇄두개창을 설치하고, 2)와 같

이 뇌허혈 병태모델을 유발시킨 후 실험 protocol에 따라 JTG 10 mg/kg(i.v.)을 투여하였다. 병태모델 유발 2시간이 지난 다음 혈류를 재관류시켜 변동되는 변동되는 뇌연막동맥(안정시의 직경 약 35~45 $\mu$ m)의 직경(Pial arterial diameter, PAD)을 4시간동안 측정하였다.

실험기간동안 변동되는 PAD는 폐쇄두개창을 통한 video-microscopy 방법과 width analyzer(Model C3161, Hamamatsu Photonics, Japan)를 사용하여 TV monitor에 나타나는 혈관 영상을 video cassette recorder(S-VHS, Mitsubishi)에 녹화 보존해 두었다가 필요시마다 재생 확인하였다.

8. 뇌혈류역학 변동 기전 확인<sup>42)</sup>

JTG 투여로 변동된 rCBF와 PAD의 개선에 미치는 기전을 알아보기 위하여 교감신경  $\beta$ 수용체 봉쇄약물인 propranolol (PPN, 1mg/kg, i.v., Sigma P0884), prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase 억제제 indomethacin (IDN, 1mg/kg, i.v., Sigma I7378) 그리고 cyclic guanosine monophosphate(cGMP)의 생성효소인 guanylate cyclase 억제제 methylene blue(MTB, 10 $\mu$ g/kg, i.v., Sigma M91<sup>40</sup>)를 정상동물시에 전처치한 후 2)와 같이 뇌허혈 병태모델을 유발시킨 다음 실험 protocol에 따라 JTG 10mg/kg(i.v.)을 투여하였다. 병태모델 유발 2시간이 지난 다음 혈류를 재관류시켜 변동되는 rCBF와 PAD를 3), 5)와 동일한 방법으로 4 시간동안 측정하였다.

3. 통계처리<sup>43)</sup>

실험적 통계처리는 Student's paired t-test에 의하였다. P-value는 0.05이하인 경우에만 유의성을 인정하였다.

실험성적

1. JTG가 뇌허혈 동물의 생리학적 변수에 미치는 영향

JTG(10mg/kg, i.v.)가 뇌허혈-재관류 동안에 실험동물의 생리학적 변수(MABP, HR, pH, 동맥혈의 산소 분압, 동맥혈의 이산화탄소 분압 및 직장내 온도 등)에 미치는 영향을 알아보기 위하여 뇌허혈 전과 뇌허혈 1시간 후 그리고 혈역 재관류 6시간 후의 생리학적 변수를 측정하였다(Table 2). JTG를 투여하지 않은 상태에서 각각의 시간대별로 측정된 결과를 대조군으로 하였을 때, JTG를 투여하였을 때의 병태모델 생리학적 변수는 대조군과 유사한 상태를 유지하였다.

2. Propranolol 전처치 후 JTG 투여로 개선된 뇌허혈 동물의 뇌혈류역학에 대한 작용기전

1) JTG 투여로 개선된 국소뇌혈류량의 작용기전

뇌허혈 동물의 rCBF 변동 개선에 미치는 JTG의 작용기전을 알아보기 위하여 PPN을 전처치한 후 뇌허혈 병태모델을 유발시킨 다음 JTG를 투여하여 뇌허혈-재관류 후에 변동된 rCBF를 관찰하였다(Fig. 1).

뇌허혈 동물의 rCBF를 개선시킨 실험군에 비하여 PPN을 전

처치한 정상 동물의 rCBF를 100.00 $\pm$ 0.00(%)라 하였을 때, JTG를 투여한 뇌허혈 동물 PPN군의 rCBF는 뇌허혈 2시간 동안 각각 33.40 $\pm$ 7.23(%), 28.00 $\pm$ 7.71(%), 24.90 $\pm$ 6.46(%), 23.90 $\pm$ 6.83(%)로 거의 차단되었고, 재관류 후에는 각각 153.60 $\pm$ 9.58(%), 151.40 $\pm$ 15.45(%), 151.00 $\pm$ 12.97(%), 148.00 $\pm$ 11.09(%), 148.90 $\pm$ 10.86(%), 152.70 $\pm$ 9.83(%), 158.10 $\pm$ 8.36(%), 149.20 $\pm$ 10.74(%)로 실험군보다 유의성(P<0.05)있게 증가되었다.

Table 2. Changes of JTG on the physiological parameters in cerebral ischemia rats

Groups	MABP (mmHg)	HR (bpm)	pH
Control			
Before ischemia	109 $\pm$ 2	411 $\pm$ 14	7.43 $\pm$ 0.02
1 hr after ischemia	108 $\pm$ 3	422 $\pm$ 15	7.44 $\pm$ 0.02
6 hr after reperfusion	107 $\pm$ 5	411 $\pm$ 12	7.43 $\pm$ 0.02
JTG			
Before ischemia	110 $\pm$ 4	415 $\pm$ 13	7.42 $\pm$ 0.02
1 hr after ischemia	107 $\pm$ 5	420 $\pm$ 12	7.43 $\pm$ 0.03
6 hr after reperfusion	107 $\pm$ 4	414 $\pm$ 14	7.41 $\pm$ 0.03
Groups	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	Rectal temperature (°C)
Control			
Before ischemia	82 $\pm$ 2	44 $\pm$ 1	37.0 $\pm$ 0.2
1 hr after ischemia	82 $\pm$ 3	44 $\pm$ 2	37.3 $\pm$ 0.2
6 hr after reperfusion	83 $\pm$ 3	43 $\pm$ 2	37.2 $\pm$ 0.1
JTG			
Before ischemia	81 $\pm$ 3	42 $\pm$ 2	37.1 $\pm$ 0.2
1 hr after ischemia	82 $\pm$ 2	44 $\pm$ 1	37.0 $\pm$ 0.2
6 hr after reperfusion	82 $\pm$ 2	43 $\pm$ 1	37.1 $\pm$ 0.1

Data are expressed as mean $\pm$ SE. Numbers in parentheses represent the numbers of animals. PaO<sub>2</sub>: partial pressure of oxygen in arterial blood, PaCO<sub>2</sub>: partial pressure of carbon dioxide in arterial blood, MABP: mean arterial blood pressure, HR: heart rate.

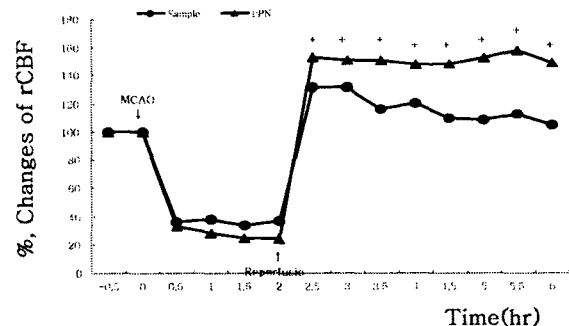


Fig. 1. Effects of pretreatment with PPN on the JTG-induced changed rCBF response in cerebral ischemia rats. MCAO: middle cerebral artery occlusion, Sample: after caused MCAO(2hrs), JTG(10mg/kg, i.v.) treated group, PPN: after pretreatment with propranolol(1mg/kg, i.v.) in normal rats, JTG(10mg/kg, i.v.) treated group after MCAO 5 min. +: Statistically significance compared with sample group(+; P<0.05).

2) JTG 투여로 개선된 뇌연막동맥 직경의 작용기전

뇌허혈 동물의 PAD 변동 개선에 미치는 JTG의 작용기전을 알아보기 위하여 뇌허혈 병태모델을 유발시킨 다음 PPN을 전처치한 후 JTG를 투여하여 뇌허혈-재관류 후에 개선된 PAD의 작용기전을 관찰하였다(Fig. 2). 뇌허혈 동물의 PAD를 개선시킨 실험군에 비하여 PPN을 전처치한 정상 동물의 PAD를 100.0 $\pm$ 2.6(%)라 하였을 때, JTG를 투여한 뇌허혈 동물 PPN군의 PAD는

뇌허혈 2시간 동안 각각  $55.6 \pm 4.7(\%)$ ,  $54.8 \pm 4.0(\%)$ ,  $50.5 \pm 4.2(\%)$ ,  $48.8 \pm 4.6(\%)$ 로 수축되었고, 재관류 후 2시간 동안에는 각각  $180.0 \pm 8.8(\%)$ ,  $175.3 \pm 8.3(\%)$ ,  $151.2 \pm 8.7(\%)$ 로 실험군보다도 불안정한 확장현상을 나타내었지만 재관류 3시간 후부터는 각각  $110.2 \pm 7.8(\%)$ ,  $98.4 \pm 7.8(\%)$ ,  $92.7 \pm 6.9(\%)$ ,  $88.7 \pm 7.8(\%)$ 와  $90.4 \pm 8.8(\%)$ 로 기저치보다 낮은 PAD를 나타내었다.

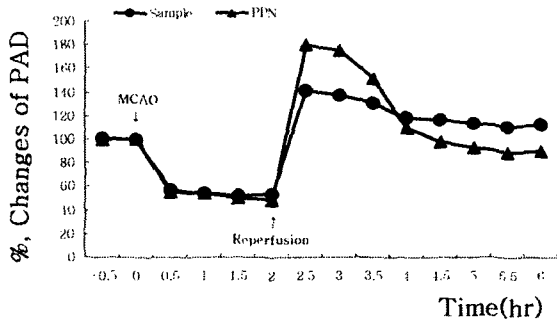


Fig. 2 Effects of pretreatment with PPN on the GJTAG-induced changed PAD response in cerebral ischemia rats. PAD : pial arterial diameter. Other legends are the same as Fig. 1.

### 3. Indomethacin 전처치 후 JTG 투여로 개선된 뇌허혈 동물의 뇌혈류역학에 대한 작용기전

#### 1) JTG 투여로 개선된 국소뇌혈류량의 작용기전

뇌허혈 동물의 rCBF 변동 개선에 미치는 JTG의 작용기전을 알아보기 위하여 IDN을 전처치한 후 뇌허혈 병태모델을 유발시킨 다음 JTG를 투여하여 뇌허혈-재관류 후에 개선된 rCBF의 작용기전을 관찰하였다(Fig. 3).

뇌허혈 동물의 rCBF를 개선시킨 실험군에 비하여 IDN을 전처치한 정상동물의 rCBF를  $100.00 \pm 0.00(\%)$ 라 하였을 때, JTG를 투여한 뇌허혈 동물 IDN군의 rCBF는 뇌허혈 2시간 동안 각각  $29.80 \pm 0.58(\%)$ ,  $33.20 \pm 2.77(\%)$ ,  $34.30 \pm 2.42(\%)$ ,  $33.90 \pm 0.87(\%)$ 로 차단되었고, 재관류 후 4시간 동안에는 각각  $128.90 \pm 6.32(\%)$ ,  $130.90 \pm 4.95(\%)$ ,  $138.90 \pm 5.68(\%)$ ,  $140.20 \pm 6.00(\%)$ ,  $140.00 \pm 6.46(\%)$ ,  $135.80 \pm 7.30(\%)$ ,  $134.60 \pm 7.79(\%)$ ,  $133.60 \pm 8.19(\%)$ 로 실험군보다 유의성( $P < 0.05$ )있게 증가되었다.

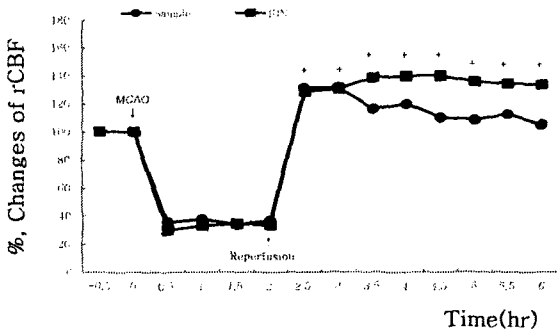


Fig. 3. Effects of pretreatment with IDN on the JTG-induced changed rCBF response in cerebral ischemia rats. IDN : after pretreatment with indomethacin(1mg/kg, i.v.) in normal rats, JTG(10mg/kg, i.v.) treated group after MCAO 5 min. Other legends are the same as Fig. 1. + : Statistically significance compared with Sample group(+ ;  $P < 0.05$ ).

#### 2) JTG 투여로 개선된 뇌연막동맥 직경의 작용기전

뇌허혈 동물의 PAD 변동 개선에 미치는 JTG의 작용기전을 알아보기 위하여 IDN을 전처치한 후 뇌허혈 병태모델을 유발시킨 다음 JTG를 투여하여 뇌허혈-재관류 후에 개선된 PAD의 작용기전을 관찰하였다(Fig. 4).

뇌허혈 동물의 PAD를 개선시킨 실험군에 비하여 IDN을 전처치한 정상동물의 PAD를  $100.0 \pm 2.0(\%)$ 라 하였을 때, JTG를 투여한 뇌허혈 동물 IDN군의 PAD는 뇌허혈 2시간 동안 각각  $55.1 \pm 3.7(\%)$ ,  $50.7 \pm 4.1(\%)$ ,  $50.5 \pm 4.2(\%)$ ,  $50.1 \pm 3.7(\%)$ 로 수축되었고, 재관류 후에는 각각  $148.3 \pm 9.7(\%)$ ,  $142.6 \pm 9.4(\%)$ ,  $137.2 \pm 9.8(\%)$ ,  $122.7 \pm 10.5(\%)$ ,  $122.4 \pm 10.2(\%)$ ,  $120.6 \pm 9.2(\%)$ ,  $123.4 \pm 9.8(\%)$ ,  $120.2 \pm 10.3(\%)$ 로 실험군보다 유의성( $P < 0.05$ )있게 확장되었다.

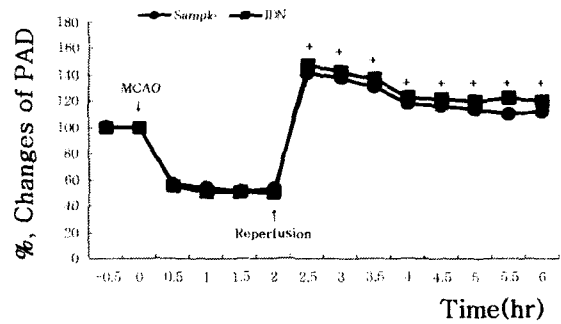


Fig. 4. Effects of pretreatment with IDN on the JTG-induced changed PAD response in cerebral ischemia rats. Other legends are the same as Fig. 2, 3. + : Statistically significance compared with Sample group(+ ;  $P < 0.05$ ).

### 4. Methylene blue 전처치 후 JTG 투여로 개선된 뇌허혈 동물의 뇌혈류역학에 대한 작용기전

#### 1) JTG 투여로 개선된 국소뇌혈류량의 작용기전

뇌허혈 동물의 rCBF 변동 개선에 미치는 JTG의 작용기전을 알아보기 위하여 MTB을 전처치한 후 뇌허혈 병태모델을 유발시킨 다음 JTG를 투여하여 뇌허혈-재관류 후에 개선된 rCBF의 작용기전을 관찰하였다(Fig. 5).

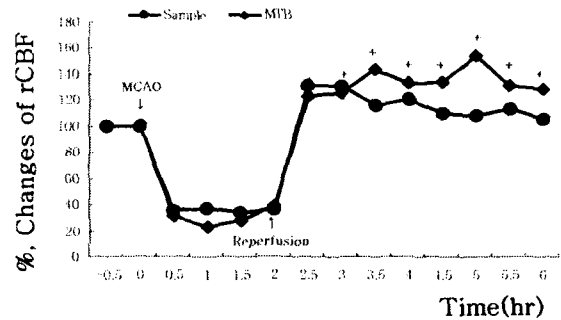


Fig. 5. Effects of pretreatment with MTB on the JTG-induced changed rCBF response in cerebral ischemia rats. MTB : after pretreatment with methylene blue(10mg/kg, i.v.) in normal rats, JTG(10mg/kg, i.v.) treated group after MCAO 5 min. Other legends are the same as Fig. 1. + : Statistically significance compared with Sample group(+ ;  $P < 0.05$ ).

뇌허혈 동물의 rCBF를 개선시킨 실험군에 비하여 MTB를 전처치한 정상 동물의 rCBF를 100.00±0.00(%)라 하였을 때, JTG를 투여한 뇌허혈 동물 MTB군의 rCBF는 뇌허혈 2시간 동안 각각 30.80±18.50(%), 23.40±6.70(%), 27.80±2.20(%), 39.40±9.30(%)로 차단되었고, 재관류후 4시간 동안에는 각각 123.30±3.30(%), 125.60±17.10(%), 143.60±9.20(%), 132.50±4.70(%), 133.40±9.00(%), 154.30±9.20(%), 131.30±16.20(%), 128.40±20.70(%)로 실험군보다 유의성(P<0.05)있게 증가되었다.

2) JTG 투여로 개선된 뇌연막동맥 직경의 작용기전

뇌허혈 동물의 PAD 변동 개선에 미치는 JTG의 작용기전을 알아보기 위하여 MTB를 전처치한 후 뇌허혈 병태모델을 유발시킨 다음 JTG를 투여하여 뇌허혈-재관류 후에 개선된 PAD의 작용기전을 관찰하였다(Fig. 6).

뇌허혈 동물의 PAD를 개선시킨 실험군에 비하여 MTB를 전처치한 정상 동물의 PAD를 100.0±1.4(%)라 하였을 때, JTG를 투여한 뇌허혈 동물 MTB군의 PAD는 뇌허혈 2시간 동안 각각 56.4±3.8(%), 52.7±4.5(%), 51.8±3.9(%), 52.8±2.8(%)로 수축되었고, 재관류 후에는 각각 135.2±9.9(%), 127.4±9.5(%), 118.4±8.7(%), 113.8±8.8(%), 107.0±9.9(%), 104.3±9.3(%), 100.4±10.3(%), 102.4±9.2(%)로 실험군보다 유의성(P<0.001)있게 수축되었다.

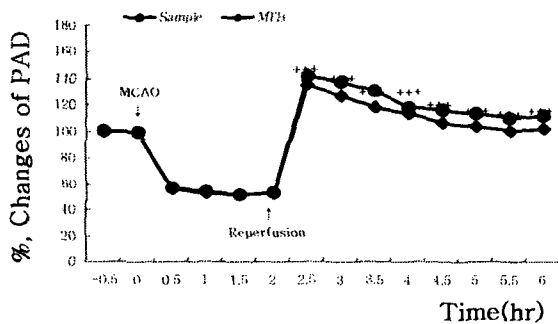


Fig. 6. Effects of pretreatment with MTB on the JTG-induced changed PAD response in cerebral ischemia rats. Other legends are the same as Fig. 2. 5. + : Statistically significance compared with Sample group(+ + + : P(0.001).

고찰

현훈은 頭暈, 眩暈, 眩冒 등으로 불리워지는 임상적 질환으로 眼暗, 身轉, 耳鳴 등과 함께 오심구토, 발한, 안면창백, 설사, 혈압 및 맥박 등의 변화가 갑작스럽게 나타나고, 머리위치를 따라 악화되기도 하며, 심할 경우에는 보행장애 및 실신도 나타난다<sup>3,6)</sup>. 그리하여 근래에는 현훈의 범주에 고혈압, 內耳性현훈, 빈혈, 신경쇠약 등을 포함시키기도 한다<sup>9)</sup>. 현훈의 원인에 대하여 동의학에서는 『靈樞』<sup>6)</sup>·『口問篇』에 “上氣不足… 目爲之眩”, 『衛氣篇』에 “上虛則眩”, 『海論篇』에 “髓海不足 則腦轉耳鳴 脛痠眩冒 目無所見”이라 하여 上氣不足과 髓海不足에 있다 인식된 이래 葉<sup>10)</sup>은 “肝風動逆 不煩頭眩”이라 하여 肝風에, 朱<sup>12)</sup> 등<sup>13)</sup>

은 “頭眩之症 多主於痰 無痰不作眩”이라 하여 痰에, 劉<sup>14)</sup>는 “風火皆屬陽 … 兩動相搏 卽爲之旋轉”이라 하여 風火에, 虞<sup>15)</sup> 등<sup>16)</sup>은 “肥白氣虛有痰 瘦人血虛有火 … 必是陽虛”, “黑瘦人 … 眞水虧少”라 하여 氣虛, 血虛, 陽虛, 陰虛 등에 의해 나타난다고 하였으며, 이후 許<sup>2)</sup>와 康<sup>11)</sup>은 “眩暈皆稱爲上盛下虛 蓋虛者氣與血也 實者痰涎風火也”라 하여 氣血不足에 의해 虛證의 현훈이, 風·火·痰에 의해 實證의 현훈이 발생한다고 하였다.

현훈의 원인중 氣血不足은 각종의 질병을 일으키는 가장 근원적인 원인이고, 痰飲은 津液輸布 장애로 인해, 瘀血은 血行 장애로 인해, 나아가 虛陽과 肝風은 精血 등의 소모로 頭目·筋脈·心神이 失養되어 발생된다<sup>44)</sup>. 그 중 風으로 인한 질병은 현대적으로 뇌혈관계질환과 유사하고<sup>44,45)</sup>, 火로 인한 질병은 고혈압, 동맥경화, 뇌출혈, 뇌경색과 유사하며<sup>44)</sup>, 痰으로 인한 질병은 뇌혈관장애나 뇌부종 등을 일으키는 뇌혈관계질환 및 관상동맥 부전증, 협심증, 심근경색 등을 일으키는 심혈관계질환과 관련이 있다<sup>44,46-48)</sup>.

서의학에서는 현훈의 원인을 말초성과 중추성으로 大別하고 있는데, 그 중 말초성 현훈에는 전정신경염, 미로염, 메니에르병, 양성체위성 현훈 등이 있고, 중추성 현훈에는 추골기저동맥계의 일과성 뇌허혈증 및 소뇌경색, 뇌간경색, 시상병변, 기저핵경색, 경추성 현훈 그리고 세균감염 등이 있다. 특히 중추성 현훈은 말초성 현훈과는 달리 연하곤란, 언어장애, 복시, 안면 감각이상, 양측 하지마비 등이 나타나기 때문에 중추신경장애인 뇌질환과도 관련이 있다<sup>3,5)</sup>.

滋陰健脾湯은 『萬病回春』<sup>1)</sup>에 “臨事不寧 眩暈雜難者 此心虛脾怯也”에 사용된다고 기록되어 있고, 그 구성은 當歸, 川芎, 生乾地黃, 人蔘, 白朮, 白茯苓, 陳皮, 半夏, 白茯神, 麥門冬, 遠志, 炙甘草, 生薑, 大棗로 되어있다. 그러나 許<sup>2)</sup>는 본방에 半夏의 增量과 함께 白芍藥을 加하였고, 이에 대한 효능을 『萬病回春』과 같이 설명하면서도 氣血不足과 痰飲이 있을 때 사용한다 하였다. 최근, 康<sup>49)</sup> 등<sup>50)</sup>은 본방이 補血의 四物湯과 補氣의 四君子湯, 祛痰祛風의 二陳湯, 安神益智의 定志小丸로 구성되어 있고, 특히 人蔘과 麥門冬은 補心生脈하는 작용이 있어 전체적으로 볼 때 許<sup>2)</sup>의 滋陰健脾湯은 補血強壯의 효능을 가진 방제라 설명하였다. 그러나 저자는 許가 『萬病回春』의 본방에 祛痰之劑인 半夏의 用量(七分 → 一錢)을 增量시키고, 養血平肝抑陽시키는 白芍藥을 가한 것은 補血強壯보다는 현훈의 원인중 心脾虛弱과 痰飲을 치료하는 동시에 陰血不足으로 肝陽이 動한 현훈에 더욱 중점을 두고 창방한 것이라 생각한다.

최근, 노년인구의 증가 등으로 뇌에 대한 연구가 활발히 진행되고 있는데, 그 중에서도 현훈에 대한 문헌적 연구로는 병인 병리를 중심으로 한 동서의학적 고찰<sup>25)</sup>과 鍼灸치료를 중심으로 한 고찰<sup>26,27)</sup> 등이 있고, 현훈치료방제를 이용해 뇌혈류역학 변동 효과 및 작용기전을 살펴본 연구로는 導痰湯<sup>19,21)</sup>과 清暈化痰湯<sup>28)</sup> 그리고 清暈化痰湯加味方<sup>28,29)</sup>들이 있다. 이 중 清暈化痰湯加味方 연구에서 金<sup>28)</sup>은 清暈化痰湯보다 清暈化痰湯에 枳殼과 天麻를 배합하여 국소뇌혈류량 변동에 미치는 효과를 관찰한 결과 清暈化痰湯加味方이 더욱 유의하게 국소뇌혈류량을 증가시켰다고 보

고하였다. 이 외에도 뇌혈류 및 작용기전 연구로 정<sup>20)</sup> 등<sup>22)</sup>은 石菖蒲가 뇌혈류역학에 미치는 실험적 효과 및 그 작용기전을, 이 등<sup>23)</sup>은 十二味寬中湯·涼膈散火湯·荊防瀉白散이 혈압 및 국소 뇌혈류량에 미치는 효과를, 조 등<sup>24)</sup>은 肝·心·腎俞에 艾灸를 施術했을 때와 laser광선침을 사용하였을 때에 변화되는 혈압 및 뇌혈류량의 효과 등을 보고하였다.

滋陰健脾湯을 이용한 연구로 김 등<sup>30)</sup>은 鎮靜 및 補血에 유의한 효과가 있다고, 홍<sup>31)</sup> 등<sup>32)</sup>은 stress를 가한 흰쥐의 뇌 및 혈중의 catecholamine 함량 및 체중 그리고 위궤양에 유의한 효과가 있다고,鄭 등<sup>33)</sup>은 교감신경 β수용체에 영향을 미쳐 국소뇌혈류량과 평균혈압에 유의한 효과를 나타내 뇌혈류가 제대로 공급되지 않아 발생하는 현훈 등에 효과가 있을 것이라고, 특히 임 등<sup>34-35)</sup>은 滋陰健脾湯加枳殼·天麻를 정상상태와 뇌허혈상태하에서 투여한 결과, 정상상태하에서는 滋陰健脾湯加味方이 교감신경 β수용체와 cyclooxygenase에 관련하여 뇌연막동맥의 직경을 확장시킴으로써 국소뇌혈류량을 증가시켰고, 뇌허혈 상태에서도 뇌혈류역학을 안정적으로 개선시켰다고 보고하였다.

혈관확장에 관여하는 인자로는 혈류변화와 혈관내피세포에서 유리되는 prostaglandin, endothelium-derived relaxing factor(EDRF) 및 교감신경계 β수용체 등이 있는데, 현재까지 알려진 EDRF로는 nitric oxide(NO) 등이 있다<sup>42,51)</sup>. NO는 L-arginine에 NO-synthase(NOS)가 작용하여 생성되는 것으로 constitutive NOS(cNOS)와 inducible NOS(iNOS)가 있으며, cNOS는 혈관내피세포나 뇌 등에서 많이 발견된다<sup>52)</sup>. cNOS는 주위의 혈소관에 작용하여 혈소관내 세포전령 분자물질인 cGMP 양을 증가시키고, 그의 생성효소인 guanylate cyclase의 활성화를 피함으로써 혈관의 내피세포나 혈소관끼리의 부착 및 응집을 억제시키기 때문에 guanylate cyclase는 혈관을 이완시키는 작용을 한다<sup>53-58)</sup>. Prostaglandin은 renin-angiotensin계에 작용하는 약물로 자궁근을 수축시키고, 위산의 분비를 억제하며, 혈관이완작용과 함께 혈압강하작용을 하고, 아드레날린성 약물인 교감신경 β수용체는 혈관을 확장시키는 동시에 심근의 수축력을 증가시킨다<sup>42)</sup>. 이러한 혈관확장에 관여하는 인자들을 억제할 수 있는 약물로는 여러 가지가 있지만 그 중에서도 PPN<sup>42)</sup>은 교감신경 β수용체의 봉쇄약물로 심장박동수와 심근수축력을 감소시켜 관상동맥으로 흐르는 혈류량과 심박출량을 줄이고, 혈압을 하강시키기 때문에 고혈압이나 부정맥, 협심증 예방 등에 사용되며, IDN<sup>59)</sup>은 prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase를 억제하는 약물이고, MTB<sup>41)</sup>는 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase를 억제하는 약물이다.

저자는 許<sup>2)</sup>의 滋陰健脾湯에 枳殼과 天麻를 가미한 滋陰健脾湯加味方(JTG)을 이용하여 뇌허혈 동물에서 나타났던 뇌혈류역학 변동 개선의 작용기전을 관찰하기 위하여 교감신경 β수용체와 cyclooxygenase가 항허혈 작용에 관련된다라는 연구보고<sup>60-62)</sup>들도 있기에 뇌허혈 병태모델을 유발시키기 전에 PPN과 IDN을 각각 투여하고, 병태모델 유발 5분후에 JTG를 투여하여 변동되는 rCBF 및 PAD를 관찰하였다.

그 결과 뇌허혈 동물에서 안정적으로 증가되었던 실험군의

rCBF는 PPN과 IDN을 전처치하였을 때 실험군보다 유의성있게 불안정적으로 증가되어 정상동물의 뇌혈류역학에 미치는 JTG의 작용기전과 동일하게 나타났다. 또한 뇌허혈 병태모델에서 안정적으로 확장되었던 PAD도 PPN을 전처치하였을 때 재관류 후 초기에는 불안정한 확장상태를 보였고, IDN을 전처치하였을 때는 재관류 후 실험군보다 유의성있게 불안정한 증가현상을 나타내었다. 이러한 결과들은 Capraro 등의 연구보고<sup>60-62)</sup>가 뒷받침하듯 JTG가 교감신경 β수용체와 cyclooxygenase와 관련하여 뇌혈 상태를 억제함은 물론 뇌혈류를 개선시키는 작용을 하기 때문에 뇌허혈에 JTG를 유의하게 사용할 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 MTB를 전처치하였을 때는 뇌허혈 동물의 rCBF가 실험군보다도 더욱 안정적으로 변화되었고, PAD도 실험군에 비하여 유의성있게 안정적으로 변화되어 JTG의 작용기전은 guanylate cyclase와는 관련이 없는 것으로 생각된다.

이상의 결과, JTG는 정상시와 뇌허혈시 모두 교감신경 β수용체와 cyclooxygenase에 영향을 주어 뇌연막동맥의 직경을 확장시킴으로써 국소뇌혈류량을 유의성있게 증가시켰기 때문에 임상상 心脾虛弱과 痰飲 그리고 肝陽亢盛으로 인해 혈류 장애로 나타나는 뇌허혈 질환 등에 유의하게 활용될 수 있을 것으로 생각된다.

## 결론

뇌허혈시 뇌혈류역학 변동 개선에 미친 滋陰健脾湯加味方の 작용기전을 알아보기 위하여 PPN, IDN, MTB를 전처치한 후 본방을 투여한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다. 뇌허혈 동물에 PPN과 IDN을 전처치한 결과 안정적으로 변화되었던 rCBF와 PAD는 불안정한 증가상태로 나타났고, MTB를 전처치하였을 때는 rCBF 및 PAD가 더욱 안정적으로 증가되었다.

이상의 결과 JTG는 뇌허혈 상태에서도 교감신경 β수용체와 cyclooxygenase에 영향을 미쳐 뇌연막동맥의 직경을 확장시킴으로써 국소뇌혈류량을 증가시켰으며, 항허혈 작용이 있음을 알 수 있었다.

## 참고문헌

1. 龔廷賢 : 萬病回春(卷上), pp. 220~222, 杏林書院, 서울, 1972.
2. 許 浚 : 東醫寶鑑, pp 202~203, p. 359, 南山堂, 서울, 1983.
3. Bessen, Mcdermoff : Cecil-Loeb textbook of medicine, pp. 1961~1966, W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, 1975.
4. 이항운, 박기덕, 최경규 : 어지러움증 환자의 임상 및 검사소견에 관한 연구, 대한신경과학회지 15 : 165~175, 1997.
5. 윤여규 : 최신응급의학, pp. 180~182, 의학문화사, 서울, 2000.
6. 上海中醫學院 : 中醫內科學, pp. 157~159, 商務印書館, 香港, 1975.
7. 楊維傑 : 黃帝內經素問靈樞譯解, (素問) p. 662, (靈樞) p. 262,

- 282, 390, 成輔社, 서울, 1980.
8. 李 梴 : 醫學入門, p. 357, 翰成社, 서울, 1978.
  9. 朴鎬湜, 尹泰汝, 崔栖澄, 金東圭, 具本淵 : 東醫內科學, pp. 182~186, 193~199, 書苑堂, 서울, 1985.
  10. 葉天士 : 臨証指南醫案, pp. 31~33, 翰成社, 서울, 1982.
  11. 康命吉 : 濟衆新篇, pp. 111~112, 杏林書院, 서울, 1982.
  12. 朱丹溪 : 丹溪心法附餘, pp. 457~461, 大星文化社, 서울, 1982.
  13. 李志庸 : 張景岳醫學全書, p. 1096, 中國中醫藥出版社, 北京, 1999.
  14. 劉河間 : 劉河間三六書, p. 257, 成輔社, 서울, 1976.
  15. 虞天民 : 醫學正傳, pp. 119~120, 333~335, 醫學社, 서울, 1973.
  16. 蔡陸仙 : 中醫醫藥匯海, pp. 365~371, 成輔社, 서울, 1978.
  17. 대한병리학회 : 병리학, pp. 1263~1264, 고문사, 서울, 1994.
  18. 이경은, 김경환 : 허혈, 재관류 손상에서 뇌조직 아민 변동과 Free Radical과의 관련성, 大韓神經科學會誌 8(1) : 2~8, 1990.
  19. 김희성, 정현우 : 청열도담탕이 뇌혈류개선 및 작용기전에 미치는 영향, 동의생리병리학회지 15(2) : 325~331, 2001.
  20. 鄭鉉雨, 康成裕, 白承化 : 石菖蒲가 血壓 및 局所腦血流量에 미치는 影響, 大韓本草學會誌 14(2) : 81~88, 1999.
  21. 鄭鉉雨, 金義成 : 導痰湯이 白鼠의 腦血流改善 및 作用機轉에 미치는 效果, 東醫病理學會誌 14(2) : 233~244, 2000.
  22. 李金洙, 鄭鉉雨, 康成裕 : 石菖蒲가 白鼠의 腦軟膜動脈의 直徑에 미치는 機轉研究, 大韓本草學會誌 15(2) : 1~7, 2000.
  23. 李基珠, 金敬堯 : 十二味寬中湯, 涼膈散火湯, 荊防瀉白散이 백서의 혈압 및 국소뇌혈류량에 미치는 영향, 한국전통의학지 9(2) : 263~272, 1999.
  24. 趙南根, 金庚植 : 肝·心·腎俞에 艾灸施術과 Laser光線鍼이 血壓과 腦血流量에 미치는 影響, 大韓針灸學會誌 15(1) : 249~263, 1998.
  25. 宋孝貞 : 眩暈의 病因病理에 관한 東西醫學의 考察, 大韓韓醫學會誌 7(1) : 68~78, 1986.
  26. 방규상 : 현훈의 침구치료에 관한 문헌적 고찰, 우석대학교 대학원, 1999.
  27. 朴修泳 : 眩暈의 針灸治療에 관한 文獻的 考察, 大韓針灸學會誌 7(1) : 369~377, 1990.
  28. 金天中·趙秀仁·鄭鉉雨 : 清暈化痰湯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.
  29. 閔丙一, 任光模, 鄭鉉雨 : 清暈化痰湯加荊芥가 局所腦血流量 및 平均血壓에 미치는 作用機轉, 東醫生理病理學會誌 16(4) : 701~706, 2002.
  30. 金俊顯, 李京燮 : 滋陰健脾湯이 鎮靜, 補血效果에 관한 實驗的 研究, 大韓韓醫學會誌 9(1) : 35~41, 1988.
  31. 洪大成 : 滋陰健脾湯이 拘束 stress 흰쥐의 腦 Catecholamine 含量 및 體重에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院, 1992.
  32. 姜賢根 : 滋陰健脾湯이 拘束스트레스 흰쥐의 胃潰瘍 및 血中 Catecholamine 含量에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院, 1992.
  33. 정현우, 김희성, 양기호 : 자음건비탕이 국소뇌혈류량, 평균혈압, 심박동수에 미치는 작용기전, 동의생리병리학회지 16(3) : 507~513, 2002.
  34. 임광모·정현우 : 滋陰健脾湯加枳殼·天麻가 腦細胞 및 腦血流力學 變動에 미치는 影響, 東醫生理病理學會誌 17(1) : 64~70, 2003.
  35. 임광모·박철훈·정현우 : 滋陰健脾湯加枳殼·天麻가 腦血流力學 變動에 미치는 작용기전, 東醫生理病理學會誌 17(2) : 416~422, 2003.
  36. 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.
  37. 全國韓醫科大學 本草學教授 共編 : 本草學, pp. 136~137, 190~192, 302~304, 347~349, 351~352, 409~410, 448~449, 496~497, 504~505, 531~533, 536~537, 540~543, 578~583, 588~589, 永林社, 서울, 1999.
  38. 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.
  39. Morii, S., Ngai, A.C., Winn, H.R. : Reactivity of rat pial arterioles and venules to adenosine and carbon dioxide ; with detailed description of the closed cranial window technique in rats. J. Cereb Blood Flow Metab 6(1):34~41, 1986.
  40. Joseph E., Lebasseeur M.S., Wei E.P., Raper A.J., Kontos H.A. and Patterson J.L. : Detailed description of a cranial window technique for acute and chronic experimentals, Stroke 6 : 308~317, 1975.
  41. 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.
  42. 김경환 : 이우주의 약리학 강의(제4판), pp. 82, 120~124, 146, 355, 397, 404, 432~442, 의학문화사, 서울, 1998.
  43. Snedecor, G.H. and Cochran, W.G. : Statistical Methods, 6th ed. Amos, Iowa State Univ., 1967.
  44. 전국한의과대학 병리학교실 編 : 한방병리학, pp. 27~31, 43~46, 69~81, 165~172, 한의문화사, 提川, 2001.
  45. 金世吉 : 風의 病理的 意味糾明과 中風의 原因 및 治療에 대한 東西醫學的 比較, 대한한의학회지 16(1) : 96~117, 1995.
  46. 李周姬·吳泰煥·鄭昇紀·李珩九 : 痰飲에 관한 文獻的 考察, 大田大學校 論文集 5(1) : 89~102, 1997.
  47. 神戶中醫學研究會 : 漢方臨床入門, p. 58, 243, 251, 成輔社, 서울, 1985.
  48. 上海中醫學院 : 中醫學基礎, p. 216, 221, 尙務印書館, 香港,

- 1981.
49. 康舜洙 : 바른 方劑學, pp. 338~339, 大星文化社, 서울, 1996.
  50. 尹用甲 : 東醫方劑와 處方解說, pp. 189~190, 220~221, 醫聖堂, 서울, 1998.
  51. 성호경 : 생리학(제6판), p. 110, 의학문화사, 서울, 1996.
  52. Nathan, C. : Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells, *FASEB J.* 6 : 3051~3064, 1992.
  53. 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.
  54. Hibbs, J.B., Taintor, R.R., Vavrin, Z. and Rachlin, E.M. : Nitric oxide ; A cytotoxic and activated macrophage effector molecule, *Boichem Biophysic Res Commum* 157 : 87~94, 1988.
  55. Kubes, P., Kanwar, S., Niu, X. and Gaboury, J.P. : Nitric oxide synthesis inhibition induced leukocyte adhesion via superoxide and master cell, *FASEB J.* 7 : 1293~1299, 1993.
  56. Palmer, P.M.J., Ferrige, A.G. and Monacada, S. : Nitric oxiderelease accounts for the biology activity of endothelium derived relaxing factor, *Nature* 327 : 524~526, 1990.
  57. Shibuki, K. and Okada, D. : Endogenous nitric oxide release required for long term synaptic depression in the cerebellum, *Nature* 349 : 326~328, 1991.
  58. Stuehr, D.J. and Nathan, C.F. : Nitric oxide macrophage product responsible for cytostasis and respiratory inhibition in tumor target cells, *J. Exp. Med.* 169 : 1543~1555, 1989.
  59. 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.
  60. Capraro, J.A., Reedy, D.P., Latchaw, J.P., Slugg, R.M., Stowe, N.T., Little, J.R. : Treatment of acute focal cerebral ischemia with propranolol, *Stroke* 15(3) : 486~491, 1984.
  61. Little, J.R., Latchaw, J.P., Slugg, R.M., Lesser, R.P. Stowe, N.T., : Treatment of acute focal cerebral ischemia with propranolol, *Stroke* 13(3) : 302~307, 1982.
  62. Tong, H., Wood, C.E. : Indomethacin attenuates the cerebral blood flow response to hypotension in late-gestation fetal sheep, *Am. J Physiol.* 277(5 Pt 2) : R1268~1273, 1999.