

星香正氣散이 腦虛血을 誘發시킨 白鼠의 神經傳達物質에 미치는 影響

예경옥*, 박치상*, 이은주*, 송지혜**, 김미려**, 조정숙***, 김영호****, 박창국*, 양재하**

* 경산대학교 한의과 대학 심계내과학교실, ** 경산대학교 한의과 대학 약리학 교실
*** 동국대학교 의과대학 약리학 교실, **** 충남대학교 약학대학 생약학 교실

The Protective Effects of Sunghyangjeongki-San on Middle Cerebral Artery Occlusion

Gyeong-Uk Yea*, Chi-Sang Park*, Eun-Ju Lee*, Jee Hea Song**, Mi-Ryeo Kim**,
Jungsook Cho***, Young Ho Kim****, Chang-Gook Park*, Chae Ha Yang**

* Department of Circulatory Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Kyungsan University
** Department of Pharmacology, College of Oriental Medicine, Kyungsan University
*** Department of Pharmacology, College of Medicine, Dongguk University
**** Department of Pharmacognosy, College of Pharmacy, Chungnam National University

Objectives : The aim of this study is to investigate that Sunghyangjeongki-San which has been frequently medicated in the early stage of stroke can protect against ischemic damage in rat brain

Methods : Extracellular levels of amino acids(glutamate, aspartate, GABA, glycine, taurine, tyrosine, alanine), organic acids(pyruvate, lactate), and cerebral infarction volume were measured at the striatum of rats subjected to permanent focal cerebral ischemia induced by 2 hours of middle cerebral artery occlusion(MCAO). Rats were orally administered with Sunghyangjeongki-San at 30mins before MCAO and the microdialysate was collected by intracerebral microdialysis three times before MCAO and six times after MCAO at 20mins interval and analyzed by HPLC. After a microdialysis study, the brain was sliced and stained with cresyl violet buffer for the measurement of cerebral infarcted area and volume by image analyzer system.

Results : The concentrations of glutamate, aspartate, and tyrosine known as excitatory neurotransmitters were significantly decreased in Sunghyangjeongki-San group compared with control group. The concentrations of GABA, glycine, taurine and alanine known as inhibitory neurotransmitters were significantly increased in Sunghyangjeongki-San group compared with control group. The concentrations of pyruvate and lactate showed little significant change in Sunghyangjeongki-San group compared with control group. The measurement of cerebral infarcted area and volume by image analyzer system were significantly decreased in Sunghyangjeongki-San group compared with control group.

Conclusions : Sunghyangjeongki-San can affect on protecting against cerebral ischemia by regulating extracellular levels of excitatory and inhibitory amino acid neurotransmitters and improve the conditions of the patients in the early stage of stroke.

Key Word : Sunghyangjeongki-San(성향정기산), cerebral ischemia, neurotransmitters, amino acid, microdialysis

1. 緒 論

腦卒中이란 腦血管의 病變으로 因하여 腦血流의 障礙를 招來하게 되어 나타나는 疾患으로 우리 나라에서 單一疾患으로서는 死亡原因 1위를 차지하고 있다¹⁾.

腦血管疾患은 症狀의 特徵으로 보아 韓醫學에서 中風의 範疇에 屬하는데, 中風이란 人事不省, 半身不遂, 舌強不語 등의 갑작스런 意識障礙, 運動障礙, 感覺障礙 및 言語障礙의 症候가 주로 나타나는 病證으로 初期에는 疏風, 順氣, 活血, 瀉火, 豁痰, 開竅 등의 治法이 많

이 應用되고 있다²⁾.

最近 增加하는 腦血管疾患의 治療에 많은 研究가 進行되고 있으며, 腦神經細胞의 損傷을 減少시키기 爲한 方法으로 神經傳達物質에 많은 關心이 集中되고 있다. 腦虛血時 酸素를 供給받지 못한 神經細胞는 興奮性 傳達物質인 glutamate를 放出하게 되어 細胞內 Ca의 流入을 增加시키며, 많은 細胞內 酵素들이 活性化되어 細胞壞死를 일으킨다. 이러한 機

교신저자: 양재하 (대구시 수성구 상동 165 경산대학교 한의과대학 약리학교실, 전화: 053)770-2254)

* 본 연구는 보건복지부의 보건과학기술연구개발사업(HMP-98-M-6-0061)의 지원으로 수행됨

轉이 밝혀짐에 따라 現在 여러 種類의 glutamate 受容體 遮斷劑 및 Ca拮抗劑의 開發을 試圖하고 있다^{3,4)}.

한편, 星香正氣散은 藿香正氣散과 星香散을 合方한 것으로 戴⁵⁾의 證治要訣에 처음으로 收載되어 肥人中風, 痰涎壅盛에 使用되었고, 理氣祛痰의 效能이 있어 中風, 中氣, 痰厥, 食厥 등의 症에 使用되는 代表的 方劑이며, 臨床에서 中風昏倒, 人事不省, 痰涎壅盛 등의 症에 牛黃清心元과 같이 調服하는 中風初期의 救急處方으로 活用되고 있다⁶⁻⁸⁾.

星香正氣散에 對한 實驗的 研究로는 安⁹⁾이 家猫의 血壓 및 心搏動에 미치는 影響, 文¹⁰⁾이 家兔의 頭蓋內壓 및 血壓에 미치는 影響, 林¹¹⁾등이 腦浮腫에 미치는 臨床的 研究, 柳¹²⁾가 低酸素 및 腦虛血時 生存時間을 測定하여 白鼠의 腦損傷에 미치는 影響 등을 報告하였으나, 最近 활발히 研究되고 있는 神經傳達物質 및 腦虛血 周邊部 神經細胞에 미치는 影響에 對한 實驗的 研究는 이루어지지 않았다.

이에 著者는 中風의 卒中期에 理氣祛

痰의 效能이 있어 臨床에서 많이 應用되고 있는 星香正氣散이 腦虛血時 神經傳達物質에 미치는 影響을 調查하여 腦神經細胞 壞死의 減少에 對한 效果를 알아보고자 中大腦動脈의 血流을 遮斷한 白鼠의 局所 腦虛血 모델에서 神經傳達物質인 amino acid系列의 含量變化, 呼吸代謝 產物인 pyruvate와 lactate의 含量變化 및 腦硬塞 面積과 容積의 變化를 測定하여 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實驗

1. 動物 및 材料

1) 動物

實驗動物은 體重 240~270g의 Sprague-Dawley系 雄性 白鼠(대한실험동물센터)를 使用하였고, 물과 펠릿사료(제일사료 주식회사, 대전)는 자유롭게 먹도록 하였으며, 飼育室內의 溫度는 21~24℃, 濕度는 40~60%로 維持하였고, 낮과 밤의 週期는 各各 12時間으로 하여 實驗室 環境에 2週間 適應시킨

後 使用하였다.

2) 材料

이 實驗에 使用한 星香正氣散은 方藥合編6)에 準하였으며, 藥材는 慶山大學校 附屬韓方病院 藥材科에서 調製하여 使用하였고, 處方의 內容과 1貼의 分量은 다음과 같다(Table 1).

2. 方法

1) 檢液의 調製

上記 處方 1貼 分量에 10倍量의 蒸溜水를 加하여 冷却管 裝置下에서 直火로 3時間동안 加熱 抽出한 後 濾過하였으며, 그 濾液을 rotary vacuum evaporator로 減壓 濃縮하여 總量이 60ml가 되도록 하였다.

2) 檢液의 投與

實驗動物 8마리를 1群으로 하여 正常群(normal group), 對照群(control group), 實驗群(sample group)의 3個群으로 나누었다. 正常群과 對照群에는 生理食鹽水를, 實驗群에는 調製한 檢液을 動物 體重 10ml/kg씩, 腦虛血 誘發 30分前에 經口 投與하였다.

3) 微細透析法¹³⁾

白鼠에 sodium pentobarbital(50mg/kg)을 腹腔注射하여 痲醉시킨 後 stereotaxic 手術臺에 固定시키고, microdialysis probe를 挿入할 部位의 頭皮를 切開하였다. 顯微鏡을 利用하여 lambda와 bregma를 基準으로 striatum의 coordinate Ap +0.5, L 3.5, DV -4.5의 位置에 microdialysis probe 設置를 爲한 guide cannula를 設置하였다. Stereotaxic 方法으로 手術을 마친 實驗群은 一週日동안의 恢復期를 지낸 後, guide cannula를 通하여 微細透析法을 爲한 CMA/11, 14/02 microdialysis probe(shaft length : 14mm, dimension : 0.24 × 2mm, Sweden)를 挿入하고, microdialysis system에 連結시켰다.

Table 1. The prescription of SungHyangJeongKi-San

韓藥名	生藥名	用量(g)
藿香	Herba pogostemi	5.62
蘇葉	Folium perillae	3.75
南星	Rhizoma Arisaematis	3.75
木香	radix Saussurea	3.75
白芷	Radix Angeliae Dahuricae	1.87
大腹皮	Pericarpium Arecae	1.87
白茯苓	Poria	1.87
厚朴	Cortex Magnoliae	1.87
白朮	Rhizoma Atractylodis Macrocephale	1.87
陳皮	Pericarpium Citri Nobilis	1.87
半夏製	Tuber pinelliae	1.87
桔梗	Radix platycodi	1.87
甘草炙	Radix Glycyrrhizae	1.87
生薑	Rhizoma zingiberis	3.5
大棗	fructus Zizyphi Jujubae	2.5
Total amount		39.70

Microdialysis injection pump (CMA/100, Sweden)를 利用하여 1.5 μ /min의 流速으로 約 2時間동안 人工腦脊液을 probe에 灌流하였다. 人工腦脊液(CSF)은 NaCl 8.66g, KCl 0.224g, CaCl₂ · 2H₂O 0.206g, MgCl₂ · 6H₂O 0.163g의 500ml 溶液과 Na₂HPO₄ · H₂O 0.214g, NaH₂PO₄ · H₂O 0.0054g의 500ml 溶液을 混合하여 만들었다. Bowl cage속의 白鼠가 자유로이 움직이는 狀態에서 brain의 striatum內의 分析物質을 probe끝의 半透過性膜의 擴散原理에 依하여 細胞外液을 取하였다. 腦虛血 誘發前에 20分間隔으로 3回 sampling하여 그 平均値를 base line으로 하였으며, 腦虛血 誘發後 역시 20分間隔으로 6回 sampling하여 MCAO (middle cerebral artery occlusion)前과 後의 microdialysate들을 HPLC (high-performance liquid chromatography)를 利用하여 分析하였다.

4) 中大腦動脈 閉塞에 依한 白鼠의 腦虛血 誘發¹⁴⁾

正常群을 除外한 白鼠를 N₂O(70%)/O₂(30%)와 混合된 3% isoflurane 으로 吸入 麻醉시킨 後, 頸部를 切開하여 右側 總頸動脈과 外頸動脈을 結紮하였다. 15分동안 動物을 安定시킨 後, 外頸動脈을 조금 자르고 0.25mm 直徑의 nylon monofilament를 內頸動脈쪽으로 約 17mm 程度 밀어 넣어 中大腦動脈을 閉塞하였다. 切開된 部位를 縫合한 後 麻醉에서 恢復시켰는데, 手術 및 麻醉 恢復期間동안 溫度調節裝置를 利用하여 直腸內 溫度를 37℃로 維持시켰으며, 腦虛血이 誘發된 白鼠를 곧바로 microdialysis system에 連結시켰다.

5) HPLC를 利用한 生化學的 分析

(1) Amino acids 定量法¹⁵⁾

分析하고자 하는 amino acid

(aspartate, glutamate, glycine, taurine, alanine, tyrosine, GABA)의 standard를 만들기 爲해 各各의 試藥 (Sigma Co., U.S.A.)을 CSF에 溶解시켜서 各各 10 μ M씩 取하여 같은 用量으로 섞어서 各各 1.43 μ M의 外部 標準溶液을 만들었다. 各各의 amino acid를 HPLC로 分析하기 前에 2分間 螢光誘導化 過程을 거쳤다. 螢光誘導體를 만들기 爲해서는 OPA(O-phthaldehyde) 27mg을 1ml의 methanol에 녹여서 5 μ 의 β -mercaptan과 0.1M의 sodium tetraborate 9ml을 混合하여 HCl과 NaOH로 pH 9.3으로 맞추는 後, 遮光하여 서늘한 場所에 保管해 두었다. HPLC로 定量分析하기 24時間 前, 準備해둔 OPA/ β ME 溶液 1ml와 0.1M sodium tetraborate 3ml을 섞어서 working solution을 만들었다. 定量하기 爲한 amino acids 15 μ 와 working solution 5 μ 를 混合한 後, 15 μ 를 HPLC(Waters 474 Scanning Fluorescence Detector, Waters Model 510 Pump, Waters Model U6K, U.S.A.)를 利用하여 分析하였다. Mobile phase의 造成은 0.1M Na₂HPO₄ 700ml와 methanol 30ml를 混合하여 H₂PO₄溶液으로 pH 6.0으로 맞추었다. Waters Spherisorb column (4.6 \times 150mm, 5 μ , U.S.A.)을 利用하여 이동상을 1.2ml/min의 流速으로 흘렸다. Pump의 壓力調節과 retention time 및 理想的인 分離를 爲해 溫度調節裝置 (Waters TCM, U.S.A.)를 利用하여 column의 溫度를 30℃로 맞추어서 分析하였다.

(2) Pyruvate와 Lactate 定量法¹⁶⁾

Pyruvate와 Lactate 分析을 爲한 標準溶液은 pyruvic acid와 lactic acid試藥을 CSF에 溶解시켜 各各 20 μ M과 200 μ M을 準備하였다. Lambda -Max Model

481 UV detector(Waters Co., U.S.A.)의 波長을 214nm로 맞추고, 3.7 \times 150mm, 5 μ m Nova-pak(Spherical C18) Column을 分析에 利用하였으며, 0.01M potassium phosphate(pH 2.4)의 mobile phase를 0.8 ml/min의 流速으로 하여 pyruvate와 lactate 含量을 分析하였다.

6) 虛血性 腦損傷 部位의 面積 및 容積 測定

(1) 腦虛血組織 染色

MCAO 2時間後 microdialysis 實驗이 끝난 白鼠의 cerebral infarcted area 및 volume을 測定하기 爲해 各群의 白鼠 5마리씩에 對하여 組織檢査를 施行하였다. 組織染色을 하기 以前에 perfusion을 爲하여 여러 個의 buffer를 準備하였다. 固定液은 H₂O 1800ml, 37% formalin 200ml, KH₂PO₄ 8g, Na₂HPO₄ 20g을 混合하여 만들었으며, 0.9% saline은 NaCl 9g을 H₂O 1000ml에 溶解시켜 準備하였다. Microdialysis 分析을 마친 白鼠를 sodium pentobarbital 80mg/kg으로 腹腔麻醉한 後, 手術臺에 固定하여 胸廓을 열고 descending aorta를 結紮하였다. 心尖部位에 穿刺하여 먼저 0.9% saline 100ml를 흘려서 血液을 씻어내고 800ml의 固定液을 충분히 灌流한 後, 頭蓋骨로부터 腦를 分離하여 다시 固定液에 17時間동안 貯藏하여 post -fixation하였다. Vibratome (Campden Instruments 752M vibratome tissue cutter, England)을 利用하여 100 μ m씩, bregma 1mm부터 bregma -0.5mm까지 coronal section하여 腦切片을 만들었다. 染色을 爲해 xylene, 100% ethanol, 95% ethanol, 70% ethanol, 25% ethanol, 蒸溜水, differentiation solution(mixture of 70% ethanol 225 ml, ether 25 ml, glacial acetic acid 2drops), cresyl

violet stain solution(mixture of cresyl violet 2g, 1M acetic acid 185ml, 1M sodium acetate 15ml, H₂O 600ml)을 準備하였다. 乾燥된 腦組織을 染色하기 以前에 脫脂 脫水를 爲하여 xylene(1hr), 100% ethanol(10mins), 95% ethanol(10mins), 70% ethanol(10mins), 蒸溜水(1dip)의 順序로 過程을 거쳤다. 染色을 爲하여 cresyl violet stain solution(25mins), 蒸溜水(10dips), 25% ethanol(10mins), differentiation solution(12mins), 95% ethanol(10mins), 100% ethanol(10mins), xylene(10mins)을 順序대로 거친 後, permount를 利用하여 slide glass를 完成하였다.

(2) 面積 및 容積 測定

Image analyzer system(OPTIMAS,

Edmonds, WA, U.S.A.)을 利用하여 白鼠의 cerebral infarcted area 및 volume을 測定하였다.

3. 統計處理

實驗結果의 統計的 有意性은 Student's T-test(17)를 利用하여 檢證하였으며, p<0.05 水準인 것을 有意하다고 認定하였다.

各群의 base line을 1.00으로 基準하여 比較值를 算出하였으며, 各 實驗 데이터 아래의 괄호 안에 記入하였다.

III. 實驗結果

1. Amino acid系列의 含量變化

1) Glutamate 濃度에 미치는 影響 (Fig. 1)

2) Aspartate 濃度에 미치는 影響 (Fig. 2)

3) GABA 濃度에 미치는 影響 (Fig. 3)

4) Glycine 濃度에 미치는 影響 (Fig. 4)

5) Taurine 濃度에 미치는 影響 (Fig. 5)

6) Tyrosine 濃度에 미치는 影響 (Fig. 6)

7) Alanine 濃度에 미치는 影響 (Fig. 7)

2. 呼吸代謝 産物의 含量變化

1) Pyruvate 濃度에 미치는 影響 (Fig. 8)

2) Lactate 濃度에 미치는 影響 (Fig. 9)

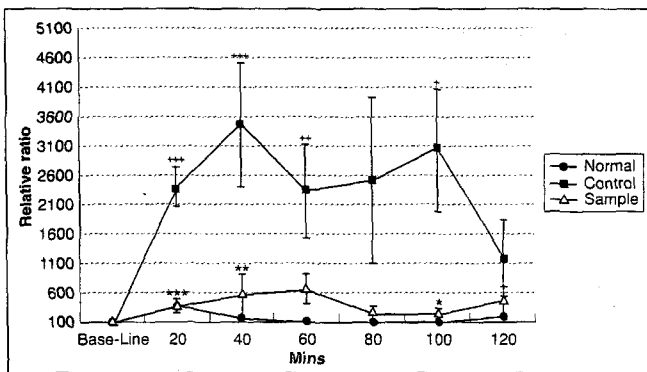


Fig 1. Effect of Sunghyangjeongki-San on extracellular levels of glutamate at the right striatum of MCAO rats

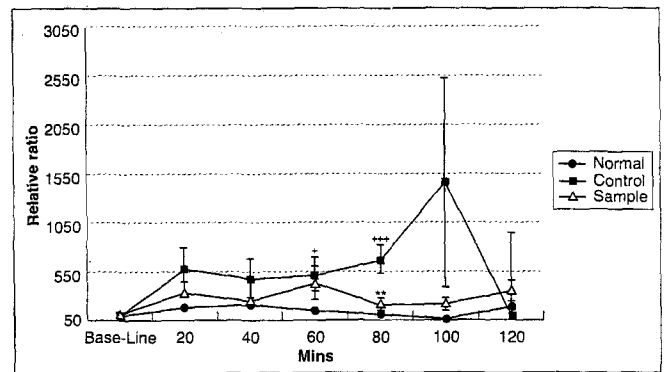


Fig 2. Effect of Sunghyangjeongki-San on extracellular levels of aspartate at the right striatum of MCAO rats

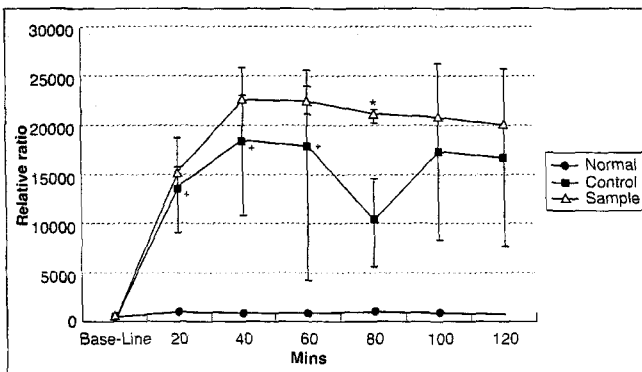


Fig 3. Effect of Sunghyangjeongki-San on extracellular levels of GABA at the right striatum of MCAO rats

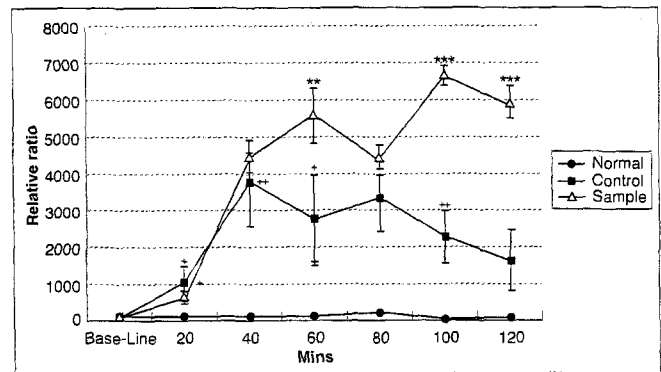


Fig 4. Effect of Sunghyangjeongki-San on extracellular levels of glycine at the right striatum of MCAO rats

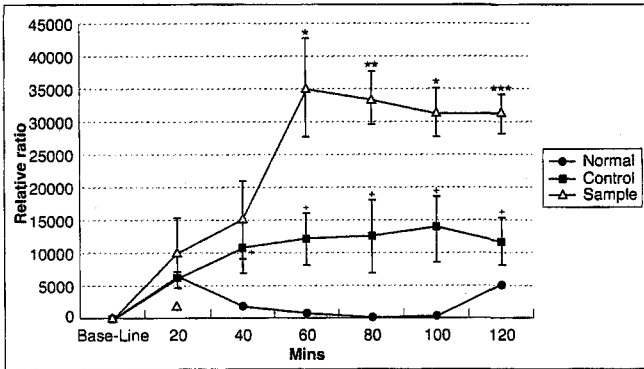


Fig 5. Effect of Sunghyangjeongki-San on extracellular levels of taurine at the right striatum of MCAO rats

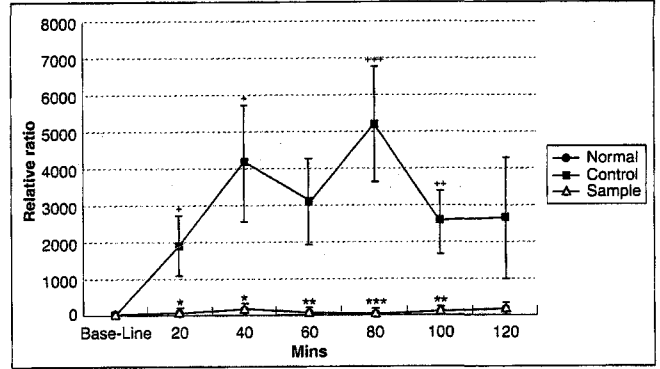


Fig 6. Effect of Sunghyangjeongki-San on extracellular levels of tyrosine at the right striatum of MCAO rats

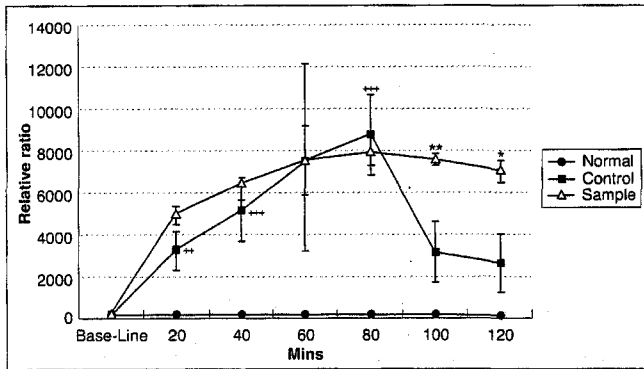


Fig 7. Effect of Sunghyangjeongki-San on extracellular levels of alanine at the right striatum of MCAO rats

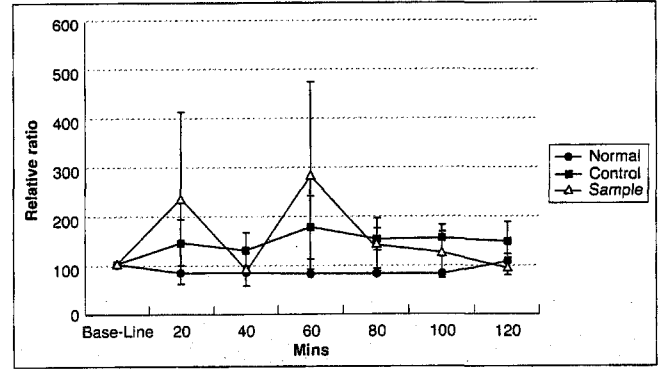


Fig 8. Effect of Sunghyangjeongki-San on extracellular levels of pyruvate at the right striatum of MCAO rats

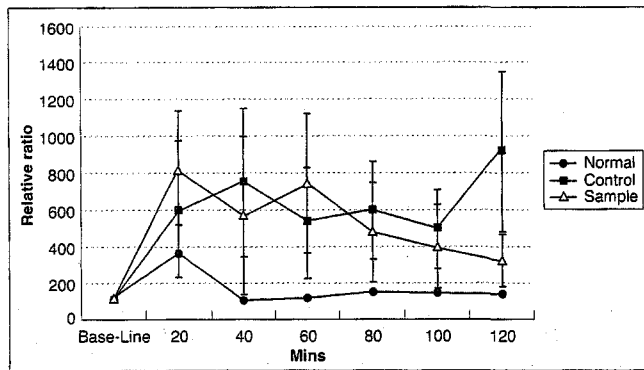


Fig 9. Effect of Sunghyangjeongki-San on extracellular levels of lactate at the right striatum of MCAO rats

Table 2. Effect of SungHyangJeongKi-San on the Infarcted Dimension in Rat Brains after MCAO

Experimental Group	The infarcted area(mm ²)	The infarcted volume(mm ³)
Normal	7.38 ± 1.16 ^{a)}	14.52 ± 2.31
Control	42.58 ± 1.36 ^{***}	85.18 ± 2.70 ^{***}
Sample	24.82 ± 2.45 ^{***}	49.59 ± 4.93 ^{***}

The results of cerebral infarcted dimension in rat brains of each group, and each group is consists of five rats.

a) : Mean ± Standard Error

Normal : Sham-operated and physiological saline(10 ml/kg)-administrated group

Control : MCAO-operated and physiological saline(10 ml/kg)-administrated group

Sample : MCAO-operated and SungHyangJeongKiSan(10 ml/kg)-administrated group

The units of area and volume are mm² and mm³.

Numbers in parenthesis are relative values to base line.

+ : Statistically significant as compared with normal group(+++ : P<0.001)

* : Statistically significant as compared with contral group(*** : P<0.001)

3. 虛血性 腦損傷 部位의 面積 및 容積에 미치는 影響

Sham-operated된 正常群에서의 腦硬塞 面積은 7.38 ± 1.16mm²이었고, 腦硬塞 容積은 14.52 ± 2.31mm³였다. 對照群에서의 腦硬塞 面積은 42.58 ± 1.36mm², 腦硬塞

容積은 85.18 ± 2.70mm³로 正常群에 比해 매우 增加되

어 有意性(P<0.001)있는 增加를 보였다.

星香正氣散 投與群에서의 腦硬塞 面積은 24.82 ± 2.45mm², 腦硬塞 容積은

49.59 ± 4.93mm³로 對照群에 比해 매우 減少되어 有意性(P<0.001)있는 減少를 보였다(Table 2).

IV. 考 察

腦血管의 障碍로 誘發되는 腦卒中은 腦出血과 腦硬塞으로 分類되어지며, 적극적인 高血壓의 治療와 食生活의 西歐化로 因하여 1980年代 中半을 前後하여 腦硬塞이 增加 趨勢에 있다¹⁾.

腦血管疾患은 症狀의 類似性으로 보아 韓醫學에서 中風의 範疇에 屬하며, 이는 突然昏倒, 人事不省, 精神夢寐 등의 갑작스런 意識障碍와 半身不遂, 手足癱瘓, 口眼喎斜 등의 運動障碍, 麻木不仁, 膚頑疼痛 등의 感覺障碍 및 痰涎壅盛, 舌強不語, 言語蹇澁 등의 言語障碍의 症候가 主로 나타나는 病證이다²⁾.

中風의 主要 原因을 살펴보면, 內經을 비롯한 隨, 唐 및 宋代까지의 醫家들은 內虛邪中의 外感을 病因으로 보았고, 金元時代에 들어와서는 內風의 理論이 提唱되어 劉³⁾는 心火暴盛의 因火說, 朱⁴⁾는 因濕痰說, 李⁵⁾는 正氣自虛說, 李⁶⁾는 因瘀血說을 主張하였으며, 그 後 清代 葉⁷⁾은 肝風內動, 王⁸⁾은 氣虛瘀血을 原因이라 하였다. 近代에는 歷代原因說을 綜合하여 情志鬱結, 飲食不節, 勞思過度, 氣候變化 등으로 因하여 內風動越, 五志化火, 痰阻脈絡, 氣機失調, 血液瘀滯 됨을 中風의 病因·病理로 要約하고 있다.

中風의 治法도 歷代醫家들의 病因에 따라 唐宋代 以前에는 疏風祛邪·扶助正氣法을 따랐으며, 金元時代 以後로는 疏風祛邪, 順氣豁痰, 清熱瀉火, 通利開竅, 平肝熄風, 活血通絡, 益氣補血 등으로 多樣하게 主張되었는데⁹⁾, 大概 中風의 發病期間과 先後緩急 및 虛實輕重에 따라 各其 治法이 多樣함을 알 수 있다. 中風初期의 治法으로는 主로 疏風, 順氣, 活血, 瀉火, 豁痰, 開竅 등의 治法이 많이 應用되고 있는데, 嚴¹⁰⁾과 戴¹¹⁾는 調氣를 主張하였으며, 朱¹²⁾는 治痰을 爲

主로 하였으나 肥人中風 痰涎壅盛에는 먼저 理氣로써 急治하라 하였고, 李¹³⁾는 順氣化痰을 爲主로 하였다. 以上の 歷代 醫家說을 通하여 中風初期에 理氣祛痰의 治療가 重要함을 알 수 있으며, 最近 臨床에서 理氣祛痰의 效能이 있는 星香正氣散이 中風初期에 많이 應用되고 있다¹⁴⁾.

星香正氣散은 戴¹⁵⁾의 證治要訣에 처음 收載된 處方으로 藿香正氣散과 星香散을 合方한 것이며, 肥人中風·痰涎壅盛 등에 使用되어졌다.

藿香正氣散은 陳¹⁶⁾이 太平惠民和劑局方에서 傷寒頭疼, 憎寒壯熱, 上喘咳嗽, 八般風痰, 五般隔氣, 心腹冷痛, 反胃嘔惡, 氣瀉霍亂 등의 症을 治한다고 紹介하였으며, 解表化濕, 理氣和中하는 效能이 있어 外感風寒과 內傷濕滯를 兼治하고, 脾胃의 升降失常을 調節하여 升清降濁케 하므로 廣範圍하게 應用되고 있는 處方이다¹⁷⁾.

星香散은 王¹⁸⁾의 易簡方に 收錄되어 治中風, 痰涎壅盛, 人事不省, 六脈沈伏, 口眼喎斜, 半身不遂, 不可服熱藥者에 使用되었으며, 理氣·祛風痰의 效能이 있어 中風痰盛, 體肥, 不渴者에 應用되고 있다¹⁹⁾.

星香正氣散 構成藥物의 效能을 살펴보면, 藿香은 辛溫하여 疏散風寒하며 芳香性은 升清降濁하므로 除濕濁, 調和脾胃하고, 蘇葉, 白芷는 溫散風寒, 芳香化濕하며, 南星은 燥濕化痰, 祛風解痙하므로 風痰을 除去하고, 木香은 行氣止痛하여 腸胃의 滯氣를 疏通시키며, 厚朴, 大腹皮는 行氣消滿, 下氣寬中하고, 半夏, 陳皮는 燥濕祛痰, 和胃降逆하여 裏滯를 疏通시키며, 茯苓, 白朮은 健脾利濕하고, 桔梗은 宣肺利膈, 引經諸藥性하며, 炙甘草는 補中益氣, 調和諸藥하고, 生薑, 大棗는 益胃和中한다²⁰⁾. 總括하여 보면 理氣祛痰의 效能이 있음을 알 수 있

는데, 理氣란 氣滯하면 血凝하니 氣를 行하게 하여 行血시킨다는 뜻으로 血流을 促進시키는 것이라 볼 수 있고, 祛痰은 組織內에 生理的인 것이 아닌 物質을 除去시킨다는 뜻으로 血液의 活性度를 改善시키는 것이라고 볼 수 있다⁴⁶⁾. 그러므로 本方은 中風, 中氣, 痰厥, 食厥 등의 症에 應用되는 代表的 方劑로 臨床에서 中風昏倒, 人事不省, 痰涎壅盛 등의 症에 調氣의 目的으로 應用되고 있으며^{6,8)}, 牛黃清心元과 같이 中風初期의 救急處方으로 活用되고 있다²⁰⁾.

腦는 中樞神經系의 一部로 精神活動을 主管하며, 感覺·運動神經을 統合하고, hormone의 分泌등을 調節하는 器官이며, 現在까지 알려진 바로는 約 60 가지 以上の 神經傳達物質이 腦에 存在하고, 이들은 amino acid系, amine系 및 peptide系의 3種類로 나뉘어진다²¹⁾.

腦虛血은 腦血管의 閉塞·狹小化 등의 病理學的 異常으로 誘發되어지며, 各種 神經學的 損傷을 일으키는 것으로 腦血栓과 腦塞栓으로 나뉘어진다. 腦塞栓은 大部分 動脈硬化性·류마티스性 心疾患, 心筋硬塞症, 心內膜炎 등의 心臟疾患을 가지고 있는데, 主로 大腦 基底核을 貫通하며 腦半球의 側面에 血液을 供給하고 있는 middle cerebral artery에서 好發되어진다²²⁾. 腦硬塞의 病態生理學的 過程은 血管閉鎖로 因하여 酸素와 血糖의 供給이 消失되고, 細胞膜崩壞 및 에너지 生産過程의 瓦解로 細胞代謝의 變化를 招來하는 것이다²³⁾.

腦硬塞이 되면 組織의 壞死가 나타나게 되는데, 硬塞後 12時間에 虛血性 神經細胞의 變化와 浮腫이 顯著하게 나타나며, 48時間에는 硬塞部의 組織이 蒼白하고 軟해지며 腫脹되고, 單核球와 活性化된 小膠가 나타나기 始作하여 以後 2-3週 동안에 病變局所의 主要 浸潤 細

胞를 形成한다. 硬塞後 2-10日間에는 腦組織의 液化와 貪食作用이 進行되어 膠質性으로 變하므로 硬塞部가 正常組織과 분명히 區分된다. 硬塞後 1週日이면 病變의 가장자리에서 星狀膠가 漸次 커지고 分裂하며, 10日에서 3週後에는 組織이 液化되어 除去되어지는데, 星狀膠가 消失된 腦組織의 가장자리를 따라 增殖하여 많은 細纖維를 가진 膠癥痕을 만들게 된다³¹⁾.

虛血性 腦疾患이나 代謝性 腦疾患에서 腦損傷에 關與하는 物質은 여러 가지가 있으나, 그 중 代表的인 것은 amino acid系의 興奮性 神經傳達物質이다. 이들에 依한 神經細胞 壞死의 機轉으로는 1974년 Olney 등에 依해 興奮性 毒作用의 假說로서 calcium overload 說이 처음 提示되었다³²⁻³³⁾. 腦虛血時 酸素를 供給받지 못한 神經細胞는 興奮性 傳達物質인 glutamate 등을 放出하게 되어 細胞內 Ca의 流入을 增加시키며, 많은 細胞內 酵素들이 活性化되어 細胞壞死를 일으키게 된다. 그러므로 最近 虛血性 腦疾患의 治療에 있어 重要 關心事는 興奮性 神經傳達物質에 關한 것이며, 神經細胞에 壞死를 招來하는 細胞內 過程은 血流의 回復, 細胞內 로의 Ca 流入防止, 혹은 興奮性 神經傳達物質 放出을 妨害함으로써 治療의 可能性이 있기 때문이다. 現在 腦血管疾患의 治療에 glutamate 受容體 遮斷劑를 利用하는데, 아직 完全히 細胞內로 Ca의 流入을 막는 藥은 나오지 않았으며, 過度한 虛血性 變化로 細胞膜이 갑자기 破壞되는 境遇에는 神經細胞를 求할 수 없다. 또한 Ca 拮抗劑의 效果에 對해서도 檢討되고 있는데, 虛血部位의 腦血管은 이미 最大로 擴張되어 있으므로 Ca 拮抗劑에 依한 血管擴張은 기대할 수 없으나 硬塞部位와 正常部位의 境界領

域에서는 側部血行을 改善시켜 非可逆의 變化로 되는 것을 防禦할 수 있으며, 虛血時 Ca의 細胞內 流入을 阻止하여 腦保護劑로서의 作用을 나타낸다³⁴⁾.

이에 卒中期에 理氣祛痰의 效能이 있어 臨床에서 많이 應用되고 있는 星香正氣散이 腦硬塞時 神經傳達物質인 amino acid系 7種과 呼吸代謝 產物인 pyruvate, lactate의 含量 및 腦硬塞 面積과 容積에 미치는 影響을 調査하여 神經細胞의 壞死를 減少시키는 效果가 있는지의 與否를 알아보고자 本 實驗을 하게 되었다.

實驗은 雄性 白鼠 8마리를 1個群으로 하여 正常群, 對照群, 實驗群으로 나누었으며, 正常群은 腦梗塞을 誘發시키지 않고 神經傳達物質을 定量할 수 있도록 microdialysis probe만 設置하였고, 對照群과 實驗群은 中大腦動脈을 閉塞시켰다. 正常群과 對照群은 生理食鹽水를, 實驗群은 星香正氣散을 腦硬塞 誘發 30分前에 投與하였는데, 이는 腦虛血이 일어난 神經細胞는 數初內에 機能障아가 나타나고, 數分內에 非可逆의 損傷을 입게 되므로³¹⁾, 非可逆의 損傷을 받기 前에 藥物을 投與하여 神經傳達物質에 미치는 影響을 보다 正確히 實驗하기 爲함이다. 神經傳達物質中 腦虛血時 가장 重要한 變化를 나타내는 amino acid系 7種에 對한 實驗에서는 正常群에 비해 對照群에서 모두 有意性있는 增加를 보여 腦虛血時 神經傳達物質의 變化를 볼 수 있었으며, 呼吸代謝 產物인 pyruvate와 lactate에 對한 實驗에서는 正常群에 비해 對照群에서 有意性있는 變化가 나타나지 않았다.

Glutamate는 中樞神經系에 가장 많이 存在하는 amino acid로 大腦의 여러 部位에 分布되어 있으며, 가장 強力한 興奮性 作用을 하는 神經傳達物質로서 여

러 代謝反應物質 및 GABA의 前驅物質이기도 하다^{32,34)}. 腦虛血時 glutamate에 對한 受容體로는 前頭葉과 海馬에 많이 分布되어 있는 NMDA(N-methyl-D-aspartate)受容體가 代表的이며, 이들은 記憶力, 癱疾, 腦局所貧血症 등과 關聯이 있고, 特히 遲延性 神經細胞 壞死機轉에 重要한 役割을 한다³²⁾. Glutamate는 低酸素狀態에서 放出이 增加되나 再吸收는 減少되므로 腦虛血이 誘發된 後 곧바로 glutamate의 細胞外液 濃도가 增加되고, 血液再灌流後 5分 程度의 짧은 時間에 約 90%가 減少된다³⁴⁻³⁵⁾. 腦虛血時 放出된 glutamate는 NMDA受容體를 媒介해서 Ca의 細胞內 流入을 增加시키며, 過剩으로 流入된 Ca에 依해 intracellular protease와 lipase의 活性化 및 free radical의 生産이 增加되어 慢性期 神經細胞 分解를 나타낸다³²⁾. 本 實驗結果, glutamate 濃度 變化에 있어서 星香正氣散 投與群은 對照群에 비해 모두 減少되었으나, 腦硬塞 誘發後 60分, 80分, 120分에서는 有意性이 認定되지 않았고, 腦硬塞 誘發後 20分, 40分, 100分에는 各各 有意性($P < 0.001$, $P < 0.01$, $P < 0.05$)있는 減少를 보여 腦神經細胞의 壞死를 減少시키는 것으로 思慮된다.

Aspartate는 glutamate와 分布, 吸收, 放出, 神經生理學的 影響에 있어서 거의 類似하나, glutamate에 비해 影響은 弱하다^{32,34)}. 本 實驗結果, aspartate 濃度 變化에 있어서 星香正氣散 投與群은 對照群에 비해 腦硬塞 誘發後 80分에서만 有意性($P < 0.01$)있는 減少를 보였으며, 그 外의 時間에서도 모두 若干의 減少는 보였으나 有意性은 認定되지 않았다.

GABA(γ -aminobutyric acid)는 自然蛋白質 成分인 L-glutamic acid가 GAD(glutamate 脫炭酸酵素)의 作用을

받아 생성되며, 특히 大腦皮質과 小腦의 灰白質에 高濃度로 存在하고, 受容體로는 GABAA과 GABAB가 있는데, 대부분은 GABAA受容體로 Cl의 透過性を 增大시키며, GABAB受容體는 K의 傳導를 增加 或은 Ca 傳導를 減少시킴으로써 有力한 抑制性 作用을 일으킨다³²⁾. 이는 虛血時 glutamate의 放出과 同時에 流出되며, 細胞外液에 있는 過量의 GABA는 腦虛血以後 곧 回復되어 지는데, 虛血後 神經細胞의 興奮性を 低下시켜 細胞障害를 抑制시키는 作用을 한다³³⁾. 本 實驗結果, GABA 濃度 變化에 있어서 星香正氣散 投與群은 對照群에 비해 腦硬塞 誘發後 모든 時間에서 若干의 增加는 보였으나 有意性은 認定되지 않았으며, 80分에서만 有意性(P<0.05)있는 增加를 보여 腦神經細胞의 興奮性を 低下시켜 細胞障害를 抑制하는 效能이 있다고 思慮된다.

Glycine은 他神經傳達物質과는 달리 脊椎動物에서만 傳達物質의 役割을 하며, 主로 下部 腦幹, 脊髓 上部, 網膜 등의 制限된 部位에서 抑制性 傳達物質로 作用한다^{32,34)}. 이는 腦虛血時 곧바로 細胞外液의 濃도가 上昇하는데, 細胞外液의 glutamate와 GABA의 濃도가 正常으로 돌아간 後에도 一定期間동안 glycine의 濃도는 維持되며, NMDA受容體에 glycine이 結合하면 NMDA/GLU受容體의 活性이 要求되어지므로 有力한 神經保護物質로 作用한다³⁶⁾. 本 實驗結果, glycine 濃度 變化에 있어서 星香正氣散 投與群은 對照群에 비해 腦硬塞 誘發後 20分을 除外한 모든 時間에서 增加되었으나, 腦硬塞 誘發後 40分과 80分에서의 有意性은 認定되지 않았으며, 60分, 100分, 120分에서는 各各 有意性(P<0.01, P<0.001, P<0.001)있는 增加를 보여 glutamate 受容體인

NMDA 受容體와 結合함으로써 glutamate에 依한 細胞壞死를 減少시킨다고 思慮된다.

Taurine은 腦下垂體, pineal gland, 網膜, 小腦, olfactory bulb, striatum에 많은 量이 存在하고, 脊髓의 神經細胞에서는 強한 抑制作用을 보이며, 腦에서 神經傳達物質로 作用하고 있는지의 與否에 對해서 論難이 많으나, 一般적으로 細胞內 遊離 Ca 濃度を 減少시킴으로써 神經調節物質로 作用하는 듯 하다^{32,34)}. 다른 神經傳達物質에 비해 代謝가 아주 느리며, 大部分 非神經傳達物質 貯藏所에 存在하여 變化를 거치지 않고 排泄되거나 膽汁酸과 結合하여 排泄되어진다. 이는 腦虛血時 곧바로 細胞外液의 濃도가 上昇하고, 腦虛血以後에는 처음 몇분동안 增加한 狀態로 維持된다는 報告³⁵⁾가 있다. 本 實驗 結果, taurine 濃度 變化에 있어서 星香正氣散 投與群은 對照群에 비해 腦硬塞 誘發後 모든 時間에서 增加를 보였으나, 腦硬塞 誘發後 20分과 40分에서는 有意性이 認定되지 않았고, 60分, 80分, 100分, 120分에서 各各 有意性(P<0.05, P<0.01, P<0.05, P<0.001)있는 增加를 보여 細胞內 遊離 Ca 濃度を 減少시킴으로써 腦神經細胞의 壞死를 減少시키는 效能이 있다고 思慮된다.

Tyrosine은 phenylalanine이 phenylalanine hydroxylase에 依해 酸化되어 水酸基가 붙어서 生成된다. 이는 L-Dopa의 前驅物質로 約 2~3%만 catecholamine의 生成에 利用되며, 興奮性 作用이 있으나 아주 少量만 中樞神經系에 到達하므로 그 作用은 微弱하다³²⁾. 本 實驗結果, tyrosine 濃度 變化에 있어서 星香正氣散 投與群은 對照群에 비해 腦硬塞 誘發後 모두 相當한 減少를 보였는데, 腦硬塞 誘發後 120分에

서만 有意性이 認定되지 않았으며, 腦硬塞 誘發後 20分, 40分, 60分, 80分, 100分에서는 各各 有意性(P<0.05, P<0.05, P<0.01, P<0.001, P<0.01)이 認定되어 神經細胞의 興奮이 減少됨을 알 수 있었다.

Alanine은 天然 아미노酸으로 白鼠의 hippocampus와 parietal cortex部位에 dialysis probe를 通하여 이를 投與하면 透析物質中 濃縮된 kynurenic acid가 增加됨을 볼 수 있으므로 kynurenic acid의 分解酵素인 kynurenine hydroxylase를 抑制하는 作用이 있음을 알 수 있으며, 虛血時 kynurenine hydroxylase의 抑制劑를 投與하였을 때 腦神經組織의 損傷이 抑制되었다는 報告³⁷⁾를 通하여 alanine이 抑制性 神經傳達物質임을 推定할 수 있다. 本 實驗 結果, alanine 濃度 變化에 있어서 星香正氣散 投與群은 對照群에 비해 腦硬塞 誘發後 20分, 40分, 60分, 80分에서는 不規則한 變化를 보였으나, 100分과 120分에서는 모두 有意性(P<0.01)있는 增加를 보여 腦神經細胞의 損傷을 抑制한다고 思慮된다.

腦神經細胞膜의 電位 維持, 神經傳達物質의 合成 및 放出등에 ATP에너지가 利用되는데, 腦에는 蓄積된 glycogen이 거의 없으므로 主된 에너지源으로 血液으로부터 供給되는 glucose에 依存하고 있다^{1,38)}. Glucose는 解糖(glycolysis)經路和 TCA回路를 거쳐서 ATP를 生成하며, 解糖過程의 最終 分解產物은 pyruvate이다. 好氣的 條件에서의 pyruvate는 細胞質에서 mitochondria內로 移動되어 acetyl CoA로 轉換된 後 TCA回路를 거쳐 CO₂와 H₂O로 完全히 酸化되며, 嫌氣的 條件에서의 pyruvate는 LDH(lactate dehydrogenase)에 依해 還元되어 老廢物인 lactate를 生産하

게 되고, 이는 細胞밖으로 放出된다³⁶⁾. 腦虛血 및 低酸素時 細胞外的 pyruvate 와 glucose는 減少되며, lactate의 增加가 나타나는데, 이는 嫌氣的 解糖過程이 加速化되고 있음을 가리킨다³⁷⁾. 그러므로 lactate-pyruvate ratio는 二次的인 腦損傷의 重要한 指標가 되며, lactate-pyruvate ratio의 增加는 腦虛血後 24 時間에 볼 수 있다³⁸⁾. 또한 pyruvate는 NMDA受用體와 結合하여 細胞外에 蓄積된 glutamate를 減少시켜 腦細胞의 保護作用을 한다는 報告가 있다³⁹⁾. 본 實驗結果, pyruvate의 濃度 變化에 있어서 星香正氣散 投與群은 對照群에 비해 有意性있는 變化가 나타나지 않았으며, lactate의 濃度 變化에 있어서 星香正氣散 投與群은 對照群에 비해 腦硬塞 誘發後 20분과 60분을 除外하고는 全般的으로 減少를 보였으나 有意性은 認定되지 않았다. 이는 實驗한 總時間이 2時間으로 lactate-pyruvate ratio의 增加를 보이게되는 24時間에 비해 너무 짧았기 때문으로 思慮된다.

Glutamate, aspartate, GABA, glycine, taurine, tyrosine, alanine 및 pyruvate, lactate 含量變化에 對한 實驗을 마친 後, 各群의 白鼠 5마리씩에 對하여 腦硬塞 面積 및 容積을 測定하였다. 그 結果, 中大腦動脈의 分枝部位에 腦虛血이 誘發되어 正常群에 비해 對照群에서 有意性($P < 0.001$)있는 腦硬塞 面積 및 容積의 增加가 나타났으며, 星香正氣散 投與群에서는 對照群에 비해 有意性($P < 0.001$)있는 減少가 나타나 星香正氣散이 腦虛血時 腦神經細胞의 損傷을 減少시키기를 알 수 있었다.

以上에서 살펴본 바와 같이 星香正氣散은 腦虛血時 glutamate, aspartate, GABA, glycine, taurine, tyrosine, alanine 含量 變化에서 興奮性 神經傳

達物質은 減少시키고, 抑制性 神經傳達物質은 增加시키며, 腦硬塞 面積 및 容積의 變化에서 有意性있는 減少를 보여 腦神經細胞 損傷을 減少시키는 效能이 있음을 알 수 있었으며, 中風의 卒中期에 救急處方으로 相當한 治療效果가 있는 것으로 思慮된다. 또한 腦虛血이 일어난 神經細胞는 數分內에 非可逆的인 損傷을 입게 되므로 中風 發病時 最大限 빠른 時間內에 星香正氣散을 投藥시킬 수 있는 方法 및 劑型에 對한 研究도 必要하다고 思慮된다.

V. 結 論

星香正氣散이 腦虛血時 腦神經細胞의 損傷을 減少시키기를 實驗的으로 糾明하기 爲하여 腦虛血을 誘發시킨 白鼠의 amino acid系 神經傳達物質·呼吸代謝 產物인 pyruvate와 lactate의 含量變化 및 腦硬塞 面積과 容積의 變化를 測定하여 分析한 結果, 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 星香正氣散 投與群은 腦虛血後 對照群에 비해 興奮性 神經傳達物質인 glutamate, aspartate 및 tyrosine의 含量에 有意性있는 減少를 나타내었다.
2. 星香正氣散 投與群은 腦虛血後 對照群에 비해 抑制性 神經傳達物質인 GABA, glycine, taurine, alanine의 含量에 有意性있는 增加를 나타내었다.
3. 星香正氣散 投與群은 腦虛血後 對照群에 비해 呼吸代謝 產物인 pyruvate와 lactate의 含量에 有意性있는 變化를 나타내지 않았다.
4. 星香正氣散 投與群은 對照群에 비해 腦硬塞의 面積과 容積에 對하여 有意性있는 減少를 나타내었다.

以上的 實驗結果를 綜合하여 보면, 星香正氣散은 腦神經細胞의 損傷을 減少

시키는 效能이 있음을 알 수 있었으며, 中風의 卒中期에 救急處方으로 相當한 治療效果가 있는 것으로 思慮된다.

VI. 參考文獻

1. 김중성·최스미. 腦卒中의 모든 것. 서울: 정담; 1998, 12, 39
2. 全國韓醫科大學心系內科學教室. 心系內科學. 서울: 書苑堂; 1999, 420-30
3. Kurt J. Isselbacher. HARRISON'S 내과학. 서울: 정담; 1997, 2384-5, 2410-2
4. 醫學教育硏修院. 藥物療法. 2. 서울: 서울대학교출판부; 1989, 399-403
5. 戴思恭. 證治要訣(醫部全錄·第四冊). 北京: 人民衛生出版社; 1993, 35-7
6. 黃度淵. 證脈方藥合編. 서울: 南山堂; 1987, 119, 124, 138-9
7. 尹吉榮. 東醫臨床方劑學. 서울: 明寶出版社; 1985, 516, 527, 545
8. 金定濟. 診療要鑑. 서울: 東洋醫學硏究院; 1974, (上) 447-53, (下) 431
9. 安恭立. 星香正氣散이 家猫의 血壓 및 心搏動에 미치는 影響. 圓光韓醫大 論文集. 1982; 2: 199-217
10. 文炳淳. 星香正氣散이 家兔의 頭蓋內壓 및 血壓에 미치는 影響. 圓光大學校 大學院, 1988
11. 林準圭·변덕시·노석선. 星香正氣散이 腦浮腫에 미치는 臨床的 研究. 大韓韓醫學會誌. 1990; 11(1): 208-15
12. 柳鍾三. 星香正氣散이 흰쥐의 腦損傷에 미치는 影響. 大田大學校 大學院. 1992
13. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 2. New York: Academic Press; 1986
14. Warner DS, Martin H, Ludwig P, McAllister A, Keana JFW, Weber E. In vivo models of cerebral ischemia - Effects of parenterally administered NMDA receptor glycine site antagonists. *J Cereb Blood flow Metab* 1995; 15: 188-96
15. Tossman U, Ungerstedt U. Microdialysis in the study of extracellular levels of amino acids in the rat brain. *Acta Phys Scand* 1986; 128: 9-14
16. Hillered L, Hallstrom A, Segersvard S, Persson L, Ungerstedt U. Dynamics of extracellular metabolites in the

- striatum after middle cerebral artery occlusion in the rat monitored by intracerebral microdialysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9: 607-16
17. Dinal W. Bioststisitics W. A foundation for analysis. *Health Science* 1983; 3: 136-46
 18. 劉完素. 河間三六書. 서울: 成輔社: 1976, 37-8
 19. 朱震亨. 丹溪心法附餘. 서울: 大星文化社: 1982, 67-8
 20. 李杲. 東垣十種醫書. 서울: 大星文化社: 1983, 61-2
 21. 李梴. 編註醫學入門. 서울: 南山堂: 1985, 1369-75
 22. 葉天士. 臨證指南醫案. 上海: 上海科學技術出版社: 1993, 17-9
 23. 王清任. 醫林改錯. 臺北: 臺聯國風出版社: 1975, 40-4
 24. 嚴用和. 濟生方(醫部全錄·第四冊). 北京: 人民衛生出版社: 1983, 16
 25. 李用粹. 證治彙補. 臺北: 旋風出版社: 1976, 1-8
 26. 陳師文. 太平惠民和劑局方(卷之二). 臺北: 旋風出版社: 1975, 11
 27. 許俊. 東醫寶鑑. 서울: 南山堂: 1987, 362-70, 386, 642
 28. 王頌. 易簡方(東洋醫學大辭典). 서울: 高文社: 1985, 450
 29. 辛民教. 原色臨床本草學. 서울: 南山堂: 1986, 172-7, 250-6, 380-3, 387-8, 392-4, 413-4, 506-8, 519-20, 556-8, 624-7
 30. Raymond D. Adams · Maurice Victor · Allan H. Ropper. 아담스 신경과학. 서울: 정담: 1998, 720-2, 757-62
 31. 지계근. 神經病理學. 서울: 서울대학교출판부: 1990, 55-63
 32. 서유현. 神經傳達物質. 서울: 민음사: 1992, 267-344
 33. Olney JW. Neurotoxicity of excitatory amino acids. In: McGeer EG. Olney JW and McGeer PL(Eds). Kainic acid as a tool in neurobiology. New York: Raven Press: 1978, 95-121
 34. Zygmunt L. Kruk · Christopher J. Pycock. 神經傳達物質과 藥物. 서울: 하나의학사: 1996, 213-52
 35. Yoshimi Uchiyama-Tsuyuki. Hiroaki Araki. Tetsuji Yae. Susumu Otomo. Changes in the extracellular concentrations of amino acids in the rat striatum during transient focal cerebral ischemia. *Journal of Neurochemistry* 1994; 62: 1074-8
 36. Globus MY-T. Busto R. Martinez E. Valdes I. Dietrich WD. Ginsberg MD. Comparative effect of transient global ischemia on extracellular levels of glutamate, glycine and nonvulnerable brain regions in the rat. *J Neurochem* 1991; 57: 470-8
 37. Cozzi A. Carpenedo R. Moroni F. Kynurenine hydroxylase inhibitors reduce ischemic brain damage - studies with (m-nitrobenzoyl)-alanine(mNBA) AND Ro 61-8048 in models of focal or global brain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999 jul; 19(7): 771-7
 38. 蔡範錫. Lehninger 生化學. 서울: 아카데미서적: 1987, 407-40, 728
 39. Krishnappa IK. Contant CF. Robertson CS. Regional changes in cerebral extracellular glucose and lactate concentrations following severe cortical impact injury and secondary ischemia in rats. *J Neurotrauma* 1999 Mar; 16(3): 213-24
 40. Maus M. Marin P. Israel M. Glowinski J. Premont J. Pyruvate and lactate protect striatal neurons against N-methyl-D-aspartate induced neurotoxicity. *Eur J Neurosci* 1999 Sep; 11(9): 3215-24