

뇌출혈 동물모델에서 육미지황원의 효과 연구

강봉주 · 조동욱

한국한의학연구원 의료연구부

Abstract

Effects of Yukmijihwangwon in Rat Models of intracerebral hemorrhage

Kang Bong-joo · Cho Dong-wuk

Korea Institute of Oriental Medicine

Intracerebral hemorrhage (ICH) is associated with a considerable proportion of strokes and head injuries. The mechanism of brain cell injury associated with hemorrhage may be different from that due to pure ischemia. Therefore, it is essential that models of intracerebral hemorrhage be developed and well characterized in animal model. Yukmijihwangwon (YM) has been known to reinforce the vital essence and have antioxidant activities. In this study, the protective effects of YM was investigated against ICH in animal models. Adult rats had 2 microliters saline containing 0.5 and 5 unit bacterial collagenase infused into the right caudate nucleus. It was found out that YM was effective in protecting brain against ICH.

Key words : Korea traditional prescription, intracerebral hemorrhage

I. 서 론

급성 뇌졸중 환자의 약 20%에 해당하는 뇌내출혈 (intracerebral hemorrhage, ICH)은 임상적 주된 문제로 현재까지 유용한 의학적 치료방법이 없는 상황이다. 중등도의 뇌출혈에서도 일차적으로 사망율이 35%에 이르며, 생명에는 지장이 없어도 여러 장애가 수반되게

된다. 또한 뇌출혈에 의한 주변 손상은 이차적으로 부종을 형성하고 뇌허혈을 유도한다¹⁾.

뇌출혈은 현재 혈압을 조절하고 높아진 뇌압을 치료 또는 예방하여 관리하며, 외과적으로 두개강을 열고 수술하거나²⁾, 스테레오택식을 이용하여 혈전분해물을 주사하거나, 뇌내시경을 이용하여 혈전물을 제거하는 방법들을 사용하고 있다³⁾.

뇌출혈은 크게 두가지로 구분된다. 먼저 지주막하출혈(subarachnoid hemorrhage)은 혈액이 뇌표면으로 누출하여 척수액의 경로를 통하여 뇌주위의 공간으로 흘러진다. 출혈은 종종 동맥파리(aneurysms) 혹은 동정맥 기형(arteriovenous malformations)에서 기시하지만 또한 지주막하출혈을 일으킨다. 찢어진 동맥파리로 인해 increased intracranial pressure (IICP)가 증가한다. IICP의 급작스러운 증가로 주위 뇌조직의 압박(compression)과 전이(displacement)로 몇 시간내에 사망하기도 한다. 두 번째로 intracerebral hemorrhage (ICH)는 뇌 기질의 직접적인 출혈을 말한다. 원인은 고혈압이 주요인으로 상승된 혈압 때문에 뇌내 동맥에 손상이 발생하여 혈액이 누출하기 때문이다. 특히 항응고제, 외상성, 혈관기형 등이 출혈을 일으킨다. 실질적인 출혈은 뇌의 국소적인 영역에서 일어난다. 손상의 정도는 출혈의 위치, 속도, 크기에 따라 차이가 있다. 조직은 재생되지 않으므로 경색이나 출혈이 있었던 부위는 섬유교증 반흔(fibrogliotic scar)을 남긴다. 뇌출혈중 뇌내출혈 발병율은 지주막하 출혈에 비해 거의 두배에 이른다⁴⁾.

사망 통계에 의하면 뇌졸중이 사망 원인으로서 차지하는 비율이 높으며, 그 가운데에서도 뇌실질 내출혈이 가장 많고, 그 다음이 뇌혈전으로 나타나고 있다. 특히 우리나라에서는 뇌출혈 때문에 생기는 갑작스런 뇌졸중이 많다. 뇌출혈은 40세 이상에서 갑자기 증가되고, 50-60세 층이 가장 많다. 뇌색전은 젊은층에 많고 뇌혈전은 나이가 많아 질수록 그 빈도가 높아진다. 미국이나 유럽에서는 같은 순환기병이라 해도 협심증(angina pectoris: cardiagra)이나 심근경색증(myocardial infarction)이 많았고, 우리나라나 일본에서는 뇌출혈로 인한 뇌졸중이 흔한 편이었다. 특히 고혈압이 오래 계속된 사람에게 뇌출혈이 잘 일어나는데, 뇌동맥의 일부가 터져서 주위에 넘쳐 흐르게 되면 새로 나온 혈액 때문에 뇌조직이 압박을 받아 뇌활동이 떨어지게 됨으로써 뇌졸중

증상이 나타난다. 일반적으로 혈압이 높으면 뇌동맥압도 높아져 파열될 위험이 높다. 최근에는 식생활 수준이 높아짐에 따라 뇌동맥의 atherosclerosis로 인한 뇌졸중도 점차 증가하고 있다.

Decision Resources, Inc. (DR)의 보고서에 따르면 출혈성 뇌졸중 치료요법제 시장이 2007년에 1억4천5백만달러로 성장하게 될 것이라고 전망했다. DR에 따르면, 출혈성 뇌졸중 치료요법제는 1997년에 9천만달러의 시장을 형성했었다. 이번엔 새로이 발표된 DR 보고서 "Hemorrhagic Stroke"는 출혈성 뇌졸중의 병인학적 요소를 설명하고 있으며, 이 질환을 치료하는데 사용되고 있는 기존의 치료요법 및 개발중인 기대되는 신 약물들을 소개하면서 2007년까지 미국, 프랑스, 독일, 이태리, 스페인, 영국, 일본의 세계 7대 주요 제약 시장에서의 시장 동향 또한 전망하고 있다. DR에 따르면, 출혈성 뇌졸중은 모든 뇌졸중 케이스의 1/3 미만을 차지하지만, 출혈성 뇌졸중을 일으킨 환자는 50%가 발병후 1달 내에 사망한다고 했다. 또한 DR은 세계 7대 주요 제약 시장에서 연간 발생한 뇌졸중 발병수는 1997년에 33만건을 상회했으며, 이 수치는 매년 증가하고 있다고 밝혔다 (Decision Resources, Inc. 1999.3.17).

본 연구에서는 뇌출혈에 대한 기초적인 연구로 뇌출혈 동물모델을 사용하여 뇌출혈에 대한 조직병리학적 연구와 육미지황원의 신경보호효능의 검증을 위해 흰쥐에 뇌내출혈을 유발한 다음 출혈된 부위를 중심으로 손상되는 뇌조직의 변화를 조직화학적으로 관찰, 손상 정도를 확인하였고 육미지황원의 뇌손상 억제효과에 대해 조사하였다.

II. 재료 및 방법

1. 탕제의 준비

400g의 약재를 증류수에 1일 상온 방치한 후, 약탕기

에서 30분간 전탕한 후, 다시 2시간 동안 재탕했다. 그 후 채로 여과 후, 감압농축한 뒤 원심 분리하여 상층액을 수거했다. 이 상층액을 3MM filter paper로 여과한 후 동결 건조한 후 -20℃에서 보관하며 사용했다. 이 추출물은 saline 또는 phosphate buffered saline pH 7.4에 용해하여 이용하였다 (Table 1).

2. 실험동물 및 한약투여

실험동물은 200~250g의 6주령된 Sprague-Dawley 수컷 마우스(대한표준실험동물센터)를 사용했다. 실험 전까지 일주일 동안 12시간 밤/낮 (조명/07:00-19:00)을 유지하고 고형사료와 물을 자유로이 먹을 수 있게 조건을 동일화하였다. 동물사육 조건은 온도 23±2℃, 상대습도 55±5%로 하였다.

본 연구에 음성대조군 (Sham group)은 생리식염수를 경구투여하였고, 당제 (YM) 투여군은 300mg/kg으로 collagenase 주입전 1시간, 주입후 1시간, 4일간 1일 1회 경구투여했다.

Table 1. Components of Yungmijihwangwon (YM)

Component	Weight(g)
Rehmanniae radix preparat	15.0
Dioscoreae rhizoma	5.63
Corni fructus	5.63
Alismatis rhizoma	5.63
Moutan Cortex	5.63
Poria	5.63

3. 뇌내출혈(ICH) 뇌손상 유발

초기에는 ICH 유발을 동물자신의 피를 주입하거나 balloon들을 착상시키는 방법^{5,6)}으로 실시하였으나, 근

래에는 bacterial collagenase를 뇌내에 주입하여 대뇌 모세혈관의 기저막을 파괴하여 출혈을 일으키게 하는 방법⁷⁾이 개발되어 혈종 유발을 재현할 수 있어 이 방법을 통용하고 있다.

흰쥐에 뇌출혈을 유발시키기 위해 10% chloral hydrate (2ml/kg, IP)로 마취시키고 흰쥐 머리의 수술부위 털을 hair clipper로 제거하였다.

먼저 흰쥐의 뇌를 적출하여 4% paraformaldehyde로 고정된 후 뇌를 관상면으로 절단 (coronal section)하여 미상핵의 위치를 확인한 후 미상핵의 중심이 되는 부위를 stereotaxic frame (David Korf Ins.)을 이용하여 두개골 표면에서의 위치를 결정했다. 체중 200-250g의 흰쥐는 미상핵의 위치가 두개골의 bregma를 기준으로 우측(R) 3.5mm, 후측(P) 0.5mm, 깊이 5.0mm에 해당되었다.

Stereotaxic frame에 고정하여 두피를 절개한 후 bregma를 기준으로 우측(R) 3.5mm, 후측(P) 0.5mm 부위의 두개골을 drill (세신 strong 203)로 0.45mm 지름 크기로 천공하였다 (Figure 1). 그 후 미세주사기 (30-gauge needle, Hamilton microliter syringe)를 수직으로 깊이 5.0mm 자침하여 collagenase (Type IV, Sigma, USA)를 고농도 (5U)와 저농도 (0.5U)로 0.5 μl/min의 속도로 2μl 주입한 후 주사바늘을 약 3분간 방치한 다음 뽑았다 (Figure 2). 절개부위는 소독한 후 9mm AutoClip (MikRon Precision, USA)으로 결찰하였다. 수술한 흰쥐를 따뜻한 장소에서 일정기간 관찰한 다음 동물실에 넣고 사료와 물을 충분히 공급했다.

4. 뇌손상 부위 관찰

뇌내출혈시 손상되는 뇌부위를 관찰하기 위해 다음과 같은 조직염색과 영상분석을 시행했다. 뇌내출혈을 유발시키고 일정시간 (4일) 경과 후 실험동물에 ketamine (50mg/kg)을 복강주사하여 마취시킨 다음 단두하여

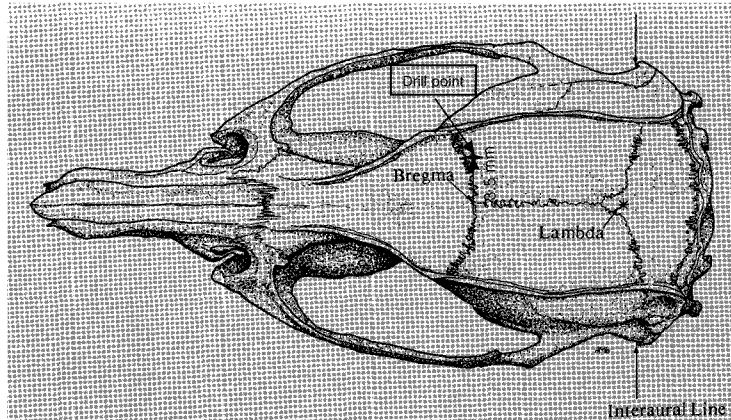


Figure 1. Skull diagram for drill point. Dorsal views of the skull of a 290 g Wistar rat. Rats received a 2 μ l infusion of bacterial collagenase (0.5 U and 5 U) into the right striatum. The infusion rate was 0.5 μ l/m in. Once the infusion was complete, the Hamilton syringe was left in place for 3 minutes.

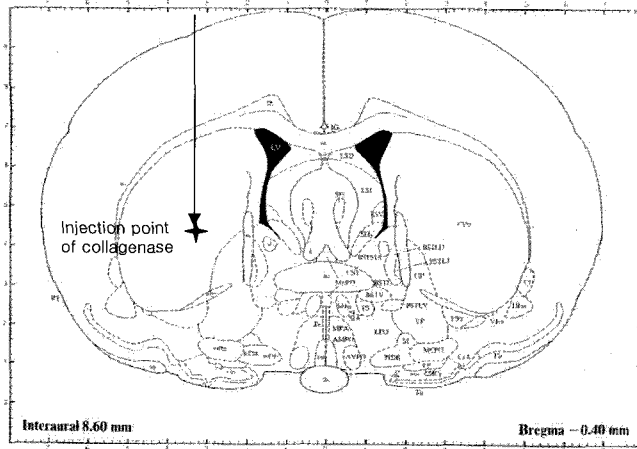


Figure 2. Diagram of stereotaxic coordinates for collagenase infusion.

뇌를 적출했다. 적출한 뇌를 차가운 생리식염수에 넣어 약간 굳게 만든 다음 brain matrix (RBM-4000C, ASI instruments, USA)를 이용하여 단면 면도날로 2 mm 두께로 절단했다. 주사바늘 자국을 기준으로 2 mm 씩의 coronal slice를 2% TTC (2,3,5-Triphenyl tetrazolium chloride, Sigma) 용액에서 37°C, 50분간

담귀 정상 뇌조직은 적색, 뇌손상 부위는 백색으로 잘 구분되도록 염색했다.

5. 뇌손상 면적의 측정

TTC 염색된 뇌절편을 촬영한 사진을 스캐너로 스캐

냉한후 iMT(VT) Image analysis program (iM Technology) 을 사용하여 뇌손상으로 백색으로 변색된 부분의 면적을 측정하여 뇌손상 정도를 측정하였다. 허혈 면적은 아래의 식에 의해 산출하였다.

$$\text{뇌손상 면적 (\%)} = \frac{B}{A} \times 100$$

A : 각 coronal slice에서의 대뇌의 총면적 (mm²)
B : 각 coronal slice에서의 뇌손상 면적 (mm²)

6. 급성뇌출혈에서 흰쥐의 생존율 측정

위에서 서술한대로 뇌내출혈 (ICH) 뇌손상 유발 수술을 한 흰쥐를 적외선 램프로 체온을 유지시키고 시간 단위로 생존율을 관찰했다.

시간경과에 따라 죽은 흰쥐의 뇌를 적출하여 brain matrix로 주사한 곳을 중심으로 2 mm 두께로 절단한 후 현미경 관찰했다.

III. 결과

1. 현미경 관찰

Collagenase 주입 후 30분이 지나면 needle 끝 부위에 매우 작은 출혈이 관찰되었고 (simple hemorrhage), 1시간이 경과되면 출혈이 보다 넓게 확산되었으나 뇌의 연화와 같은 변성은 일어나지 않았다. 6시간 지나면 출혈면적이 최대가 되며 12시간이 경과되면 뇌조직의 연화(malacia)가 관찰되었다.

2. 급성뇌출혈 유발

0.5unit의 bacterial collagenase는 죽을정도의 뇌내출혈을 유발시키지는 않지만 고농도의 bacterial collagenase를 주입할 경우 뇌실 (striatum)부분에 뇌내출혈이 광범

위하게 발생하여 짧은 시간 (6시간)내에 사망한다. 본 연구에서는 선정한 한약이 급성 뇌출혈에 대해 생존시간을 연장하는 효능을 평가하기 위하여 생존율 관계를 살펴보았다. 먼저 고농도 (5unit)의 collagenase를 뇌의 미상핵 부위에 주입 후 2시간부터 살펴보면 Sham group은 48시간동안 100%의 생존율을 보이는 반면 bacterial collagenase를 뇌내에 주입한 대조군은 4시간째 50%가 사망했으며 6시간에 이르러서는 생존율이 0%, 즉 모두 사망했다. 반면 YM을 투여한 군은 4시간째 83.3%의 생존율을 보였고 8시간째에도 16.6%의 생존율을 보였다 (Figure 3). 죽은 쥐의 뇌를 적출해서 brain matrix에서 coronal slice를 제작하여 뇌내출혈을 관찰한 결과 caudate putamen 부분에서 출혈이 발생하여 hippocampus와 lateral ventricle에까지 퍼져있는 것이 관찰되었고 중뇌부분의 심한 출혈은 쥐의 사망원인이 되었음을 알 수 있었다 (Figure 4).

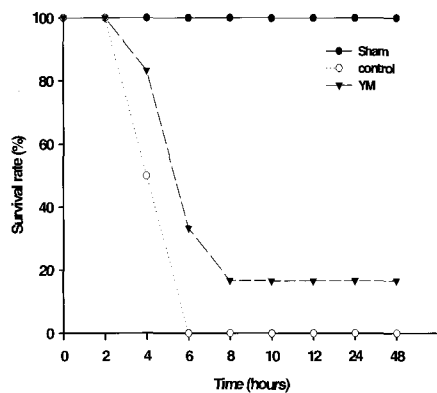


Figure 3. Survival rate of ICH-induced in SD rats.

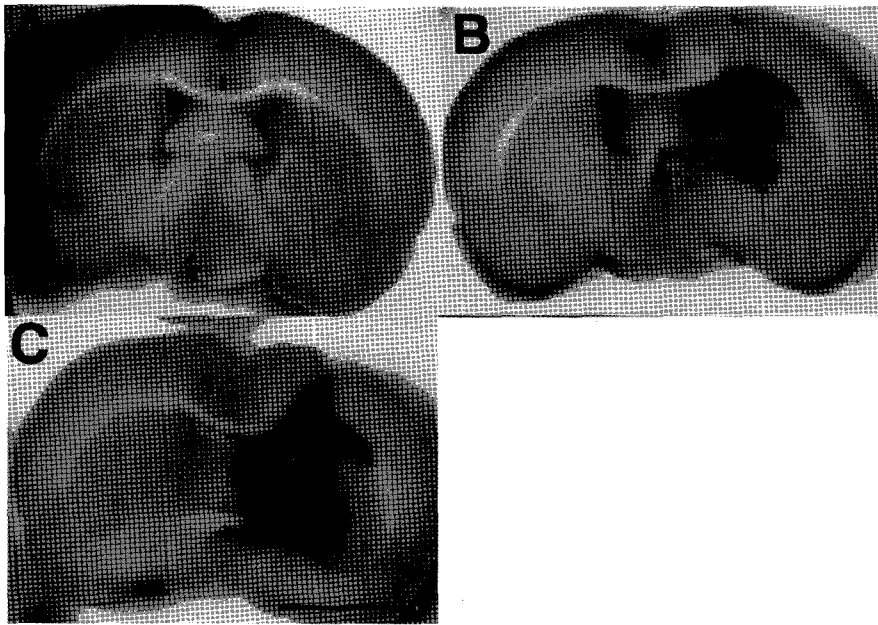


Figure 4. Photographs show intracerebral hemorrhage (ICH) in rat brain slice. A, sham group; B, control group; C, YM group. (bar= 5 mm)

3. 2,3,5-triphenyl tetrazolium chloride (TTC) staining

흰쥐에서 뇌내출혈을 유발한 다음 출혈된 부위를 중심으로 손상되는 뇌조직의 변화를 조직화학적으로 관찰하여 뇌손상시 나타나는 손상정도를 확인하고 흰쥐에 투여한 한약이 뇌손상 방어에 효과가 있는지 2,3,5-triphenyl tetrazolium chloride (TTC)를 사용해서 알아보려고 했다. 즉, 살아있는 부위의 조직들에서는 succinate dehydrogenase가 TTC와 반응하여 적색을 띠게 되고, 죽은 세포들이 조직에서는 TTC를 tetrazolium 염으로 변화시키지 못하기 때문에 원래 흰색을 띠게 된다.

Stereotaxic frame에서 bregma를 기준으로 우측(R) 3.5mm, 후측(P) 0.5mm, 깊이 5.0mm 부위에 bacterial collagenase 주입하고 4일 후, 뇌를 적출하여 frontal

pole로부터 5mm부터 2mm 두께로 brain matrix에 coronal slice를 만들어서 TTC 염색하여 관찰했다. 뇌출혈이 발생한 곳 (striatum)에서 흰색으로 조직이 죽은 것으로 나타났으며 sham 군에서 전체가 염색되어 조직이 완전히 살아있음을 살펴볼 수가 있다 (Figure 5).

한약의 효과를 검증하기 위해 YM은 300mg/kg으로 collagenase 주입 1시간전에 1회, 1시간후에 1회 그리고 4일째까지 하루에 한번 경구투여했다. 뇌절편을 TTC 염색한 후 흰색으로 손상된 부분의 면적을 image analysis program을 사용하여 전체 뇌면적중 손상된 부분의 비율을 산출하여 보았다. Sham 군에서는 손상이 나타나지 않아서 면적이 0이고, 대조군에서는 $6.9 \pm 0.17\%$ 로 나타났고, YM 군에서는 $5.8 \pm 0.7\%$ 로 면적이 조금 작아진 것으로 보였으나 통계적 유의성은 나타나지 않았다 (Figure 6, 7).

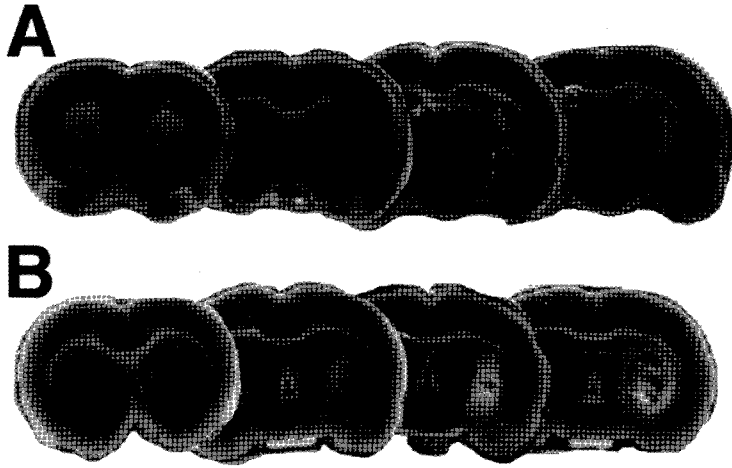


Figure 5. Photograph of 2% TTC stain brain slice series after intracerebral hemorrhage by bacterial collagenase injection. Each brain was cut into four serial slices with thickness of 2 mm starting at 5 mm from the frontal pole 4 days after ICH. Posterior surface of each slice was imaged. TTC stained normal areas of brain deep red but did not stain damaged tissue. A, sham group; B, control group. (bar= 5 mm)

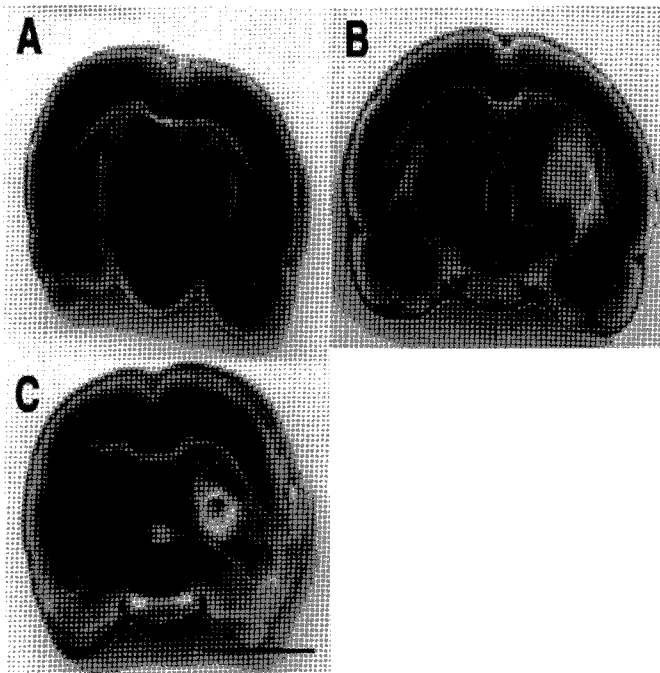


Figure 6. Representatives 2,3,5-triphenyl tetrazolium chloride (TTC) staining effects of YM (300 mg/kg oral administration) administered 1 time/day for 4 days. A, sham group; B, control group; C, YM group. (bar= 5 mm)

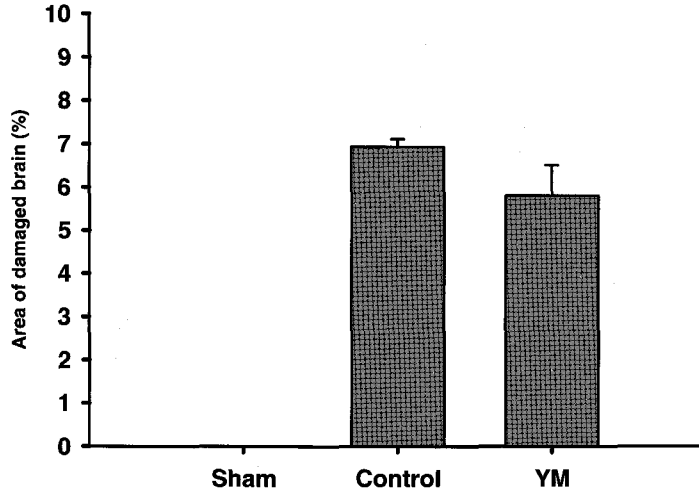


Figure 7. A area of brain slice with 2 % TTC staining after intracerebral hemorrhage by bacterial collagenase injection. The area of damaged brain was reduced in YM group. All data are presented as means±S.E.M.

IV. 고찰

중풍(뇌졸중)은 뇌조직에 산소와 포도당같은 영양분을 공급하는 뇌혈관이 고혈압이나 동맥경화 기타 여러 가지 원인으로 좁아지거나 파열되어 혈액을 충분히 공급하지 못할 때 일어난다. 주요 원인은 고혈압 등이 오래 지속되면 혈관벽의 신축성은 감소하게 되고 급기야 동맥경화증에 이르게 되고 여기에 혈전이 침착하면 뇌경색을, 높은 동맥압에 혈관이 못건디어 파열하면 뇌내출혈을 일으키게 된다. 출혈의 호발부위는 뇌기저핵, 시상, 뇌간, 소뇌 등이나 특히 흔한 뇌기저핵 출혈시 운동신경계통이 인접해 있기 때문에 출혈의 반대측에 반신마비 증상이 나타나게 되고, 뇌내출혈 역시 뇌경색처럼 뇌신경 자체의 손상을 초래하기 때문에 수술로 혈종을 제거해도 후유증은 남게 된다.

발생빈도(incidence), 유병률(prevalence rate), 사망

률이 높은 중요한 질환이며, 특히 뇌졸중이란 신경장애 소견이 24시간 이상 지속하는 (혹은 24시간 이내 사망) 뇌혈관에서 기인하는 급성 뇌장애(neurological deficit)를 말하는 것이다. 정맥염, 정맥류(aneurysm), 고혈압, 동맥경화 및 혈전색전증 등이 원인이 되어 혈류량 감소, 허혈 또는 출혈 등을 나타내게 되고, 손상 받은 부위와 허혈, 경색이나 출혈의 정도에 따라 의식장애나 마비 등 증상은 다양하다.

중풍의 요즘추세는 대부분의 구미각국에서 대개 연간 인간 10만 명당 150-200명(0.2%) 정도 발병하고 지난 30년간 심판막 질환의 감소와 고혈압의 치료에 의해 해마다 5% 씩 감소하는 추세이다. 우리 나라에서는 발생빈도가 점차 증가되고 있으며 1989년 통계에 따르면 전체 사망률의 20-30%를 차지하는 것으로 보고 되었다. 뇌혈관 질환은 나이가 많을수록 증가되어 70%가 65세 이상에서 발생하며, 미국에서 심질환과 암에 이어 세

번째 사인이 되고 있고 우리 나라에서는 노인사망 원인에서 첫 번째로 흔한 사인이 되고 있다.

중풍은 크게 혈전이나 색전 등으로 인한 허혈 또는 경색이나 두개강내 출혈 등으로 나눌 수 있으며 종류별 발생빈도는 미국의 경우 뇌경색(cerebral infarction)이 80%, 뇌출혈(cerebral hemorrhage)이 15%, 지주막하출혈(subarachnoid hemorrhage)이 7% 인데 반해 우리나라에서는 각각 43.9%, 34.3%, 13.2%로 뇌출혈의 빈도는 높다고 보고되었으나 최근 식생활의 양상이 바뀌어 따라 서서히 구미와 마찬가지로 뇌경색이 더 많아지고 있는 것으로 추정된다.

뇌출혈의 양방적 치료는 혼수의 일반치료, 뇌부종치료, 혈압하강(수축기 혈압 150-160mmHg 유지)시키며, 출혈의 양이 많아서 출혈되어 고인 피의 압력으로 뇌전체가 괴사에 빠지거나 뇌탈출 현상이 일어나는 경우를 막기 위해 외과적 수술을 시행하는 경우가 일반적이며 뇌경색보다 수술을 시행하는 경우가 훨씬 많다. 그리고 지주막하 출혈은 2-3주간 절대 안정시키며, 진통제(acetaminophen, meperidine), 코데인, 신경안정제(phenobarbital)로 두통치료를 한다.

현재 치료제로 연구중인 물질들 중에서 citicoline (cytidine-5-diphosphocholine or CDP-choline)은 세포막의 중요성분인 phosphatidylcholine의 생합성의 전구체로서 허혈이나 hypoxia의 동물모델에서 신경보호효과를 보여주었고¹⁰⁻¹²⁾ 뇌내출혈(ICH)의 중추 신경계 모델에서 신경세포보호 효과를 보여주었다.¹⁾ 뇌출혈이 일어나서 근처 신경세포가 손상을 받게 되며 세포표면의 Clq라 불리는 분자에 손상을 주고 이것은 일련의 면역반응을 유발시켜 microglia를 활성화시켜 쓸모없거나 손상된 신경세포를 없애는 식세포로 작용하여 신경세포를 직접 죽이고 주변의 더 많은 세포를 손상시키는 염증을 일으키기 때문에 염증 반응에 의한 이차적 조직 손상을 경감시키는 것이 매우 중요한 문제라 할 수 있다.¹³⁾ 염증 반응은 산화적 손상을 유발하기 때문에

염증반응을 저해할 보호물질과 더불어 항산화력을 높여줄 물질의 투여, 즉 이 두가지 기능을 동시에 수행할 수 있는 처방의 투여가 중요하다고 생각된다. 따라서 본 연구에서는 육미지황원을 사용하여 bacterial collagenase를 이용한 뇌내출혈(ICH)에 의한 뇌조직의 손상을 억제할 수 있는 능력을 검증하고자 하였다.

육미지황원은 뇌출혈에 대한 뇌조직 보호효과 검증에서 큰 효과를 나타내지는 못했다. 일부 뇌조직의 손상을 줄여주는 정도는 보여주었으나 통계적 유의성은 없었다. 그러나 육미지황원은 여러 연구결과에서 항산화효과가 뛰어난 것으로 밝혀졌고,¹⁴⁾ ICP-AES을 이용해 Li 함량을 조사한 결과, 3.0 mg/kg이 측정되어 적은 양이지만 뇌손상시 Ca^{2+} 의 유입 억제에 영향을 미쳤으리라 생각된다.¹⁵⁾ 그리고 뇌출혈 뒤에 일어나는 2차 염증에서 COX-2에 대한 억제효과가 일부 나타나서 (미발표) 이 또한 신경세포의 보호작용으로 작용했으리라 사료되었다. 이처럼 위에서 밝혔듯이 여러 가지 신경보호 요소에서 약하지만 다양한 효과를 보인 육미지황원은 복합처방으로 처방내에 함유되어 있는 일부 활성물질들이 항산화효과, COX-2 억제, Ca^{2+} 의 유입 억제 등 복합 상승효과로 뇌출혈에 의한 2차적 세포손상에 대하여 신경세포를 보호했으리라 생각되어, 치료제보다는 여러 가지 뇌손상으로부터 일어나는 2차적 세포손상으로부터 뇌신경세포를 보호하기 위한 치료보조제로서의 역할을 수행할 수 있으리라 생각된다.

〈색인어〉 뇌내출혈, 한의전통처방

참 고 문 헌

1. Clark W, Lisa Gunion-Rinker, Nikola Lessov, Kristin Hazel 「Citicoline treatment for experimental intracerebral hemorrhage in mice」. 『stroke』 1998; Vol. 29 : 2136- 2140.
2. McKissock W, ichardson A, Taylor J 「Primary intracerebral haemorrhage; a controlled trial of surgical and conservative treatment in 180 unselected cases」. 『Lancet』 1961; Vol.2: 221-226.
3. Auer LM, Deinsberger W, et al 「Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study」. 『J. Neurosurg』 1989; Vol.70: 530- 535.
4. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Miller R, Huster G. 「Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage」. 『J. Neurosurg.』 1993; Vol.78: 188-191.
5. Bullock R, Mendelow AD, Teasdale GM, Graham DI. 「Intracranial hemorrhage induced at arterial pressure in the rat」. 『Neurol. Res.』 1984; Vol.6: 184-188.
6. Kaufman HH, Pruss JL, Bernstein DP, Borit A, et al. 「A rabbit model of intracranial hematoma」. 『Acta Neuropathol.』 1985; Vol.65: 318-321.
7. Rosenberg GA, Mun-Bryce S, Welsley M, Kornfeld m. 「Collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rats」. 『stroke』 1990; Vol.21: 801-807.
8. 김영석 「A comparison Between Stroke Patients Admitted to Oriental Hospital in the years 1987 and 1994」. 『제9회 국제동양의학학술대회발표논문집(9th ICOM)』 1998; 418- 455.
9. 전영완, 문상관, 고창남, 조기호, 김영석, 배형섭, 이경섭 「한방 병원에 내원한 근위축성 측삭경화증환자의 임상적 관찰」. 『대한한방내과학회지』 1997; 제18권 제2호: 236-245.
10. Weiss GB. 「Metabolism and actions of CDP-choline as an endogenous compound and administered exogenously as citicoline」. 『Life Sci.』 1995; Vol.56: 637-660.
11. Kakahana M, Fukuda N, Suno M, Nagaoka A. 「Effects of CDP-choline on neurologic deficits and cerebral glucose metabolism in a rat model of cerebral ischemia」. 『Stroke』 1988; Vol.19: 217-222.
12. Dorman RV, Dabrowieki Z, Horrocks LA. 「Effects of CDP choline and CDP ethanolamine on the alterations in rat brain lipid metabolism induced by global ischemia」. 『J Neurochem.』 1983; Vol.40: 276-279.
13. Blackham A, Norris AA, Woods FA. 「Models for evaluating the anti-inflammatory effects of inhibitors of arachidonic acid metabolism」. 『J Pharm Pharmacol.』 1985; Vol.37 No.11: 787-793.
14. 홍성길, 이미영, 윤유식, 강봉주, 김대원, 조동욱 「전통 한약 탕제 투여에 의한 혈장 및 간 조직의 항산화력 증가 효과」. 『한국식품과학회지』 1999; 제31권 제6호: 16661-16666.
15. 강봉주, 홍성길, 조동욱 「한약내의 리튬이 타이로신 가수분해효소에 미치는 영향에 대한 연구」. 『한국한의학연구원논문집』 2000; 제6권 제1호; 99-105.