

清暈化痰湯加味方이 局所腦血流量 및 평균혈압에 미치는 실험적 연구(III)

정현우* · 노영호 · 김천중

동신대학교 한의과대학 병리학교실

The Experimental Study of Cheonghunhwadam-tang Gamypang on the Regional Cerebral Blood Flow and Mean Arterial Blood Pressure in Rats(III)

Hyun Woo Jeong*, Young Ho Rho, Cheon Joong Kim

Department of pathology, College of Oriental Medicine, Dongshin University

Cheonghunhwadam-tang have been used in oriental medicine for many centuries as a therapeutic agent of vertigo by wind, fire and phlegm. CHT Gamypang(CTG) was CHT adding Aurantii Fructus(AF). The effects of CTG on the regional cerebral blood flow(rCBF) and mean arterial blood pressure(MABP) is not known. The mechanical Study of CTG on the cerebral hemodynamics is not known too. Therefore, purpose of this Study was to investigate effects of CTG on the rCBF and MABP, mechanism of CTG on the cerebral hemodynamics in rats. The changes of rCBF and BP was determined by Laser-Doppler Flowmetry(LDF). The results were as follows ; CTG extract was significantly decreased rCBF in a dose-dependent, but the change of MABP was not shown. Pretreatment with propranolol(3mg/kg, i.v.) was significantly increased CTG(10 mg/kg, i.v.) induced decrease of rCBF. Pretreatment with indomethacin(3mg/kg, i.v.) and methylene blue(10μg/kg, i.v.) were increased CTG induced decrease of rCBF too. This results suggest that the mechanism of CTG is mediated by adrenergic β- receptor, guanylate cyclase and cyclooxygenase.

Key words : Cheonghunhwadam-tang(清暈化痰湯加味方), regional cerebral blood flow(rCBF)

서론

뇌기능장애는 뇌로 공급되는 혈류에 장애가 발생될 경우 산소결핍이나 포도당 등이 부족하게 되어 나타나게 되는 것으로^{1,2)} 어지럼증과 함께 보행장애 및 실신까지도 나타날 수 있는眩暈도 이러한 질환중 하나이다^{3,4)}. 眩暈의 원인에 대해 東醫學에서는 風·火·痰에 의해^{5,6)}, 西醫學에서는 일과성 뇌허혈증 및 뇌경색 등에 의해^{7,8)} 발생된다. 뇌혈류는 분당 전체적으로 700~840ml가 흐르는데, 뇌혈류량은 뇌관류압(혈압)에 비례하고 뇌혈관저항(혈액의 점도, 뇌혈관의 길이)에 반비례하며, 뇌혈관직경에 비례한다^{9,11)}. 이러한 뇌혈류 장애중 하나인 뇌허혈증은 병세가 악할 경우 일시적으로 정신을 잃은 후에 운동마비나 지각마비 등의 신경기능 소실을 보이다가 정상적으로 회복되지만 심할 경우에는 대뇌신경 세포에 전반적으로 손상을 주게된다¹⁾. 清暈化痰湯은

頭目眩暈을 치료하는 처방¹²⁾으로 許⁵⁾는 여기에 人蔘과 白朮을 가하였고, 이러한 清暈化痰湯은 風·火·痰으로 인한 頭痛과 眩暈 그리고 자율신경부조화나 중추신경성 어지럼증에도 사용된다^{5,13)}. 이에 본 연구자들은 清暈化痰湯이 風·火·痰으로 인한 眩暈과 중추성 眩暈에 사용되고 있고, 중추성 뇌질환중에는 혈류장애로 인한 뇌허혈질환이 있어 清暈化痰湯이 뇌혈류역학에 미치는 효과 및 작용기전들을 밝히는 연구와 뇌혈류역학에 유의할 것으로 판단되는 약물들을 가미한 가미방에 대한 연구들^{14,16)}을 진행하여 왔다. 그의 일환으로 清暈化痰湯에 枳殼을 배합한 清暈化痰湯加味方을 만들어 뇌혈류역학(국소뇌혈류량, 평균혈압)에 미치는 효과를 清暈化痰湯 및 枳殼의 효과와 비교관찰하고, 清暈化痰湯加味方の 작용기전을 교감신경 β 수용체 봉쇄약물인 propranolol, prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase의 억제제 indomethacin 그리고 3',5'-cyclic guanosine monophosphate의 생성효소인 guanylate cyclase의 억제제 methylene blue²⁰⁾를 전처치한 후 清暈化痰湯加味方을 투여하여 변동되는 뇌혈류역학을 관찰함으로써 밝히고자 하였다.

* 교신저자 : 정현우, 전남 나주시 대호동, 동신대학교 한의과대학
· E-mail : hwdolsan@dsu.ac.kr · Tel : 061-330-3524
· 접수 : 2003/03/25 · 수정 : 2003/04/30 · 채택 : 2003/05/30

재료 및 방법

1. 재료

1) 동물

동물은 체중 300g내외의 웅성 Sprague-Dawley계 흰쥐를 항온함습 장치가 부착된 사육장에서 교형사료(삼양주식회사, Korea)와 물을 충분히 공급하면서 2주일 이상 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다.

2) 약재

실험에 사용한 약재는 동신대학교 부속한방병원에서 구입하여 사용하였다. 清暈化痰湯의 구성약물은 東醫寶鑑⁵⁾에 준하였으며, 그 구성약물 및 가미약물의 분량과 생약명¹⁸⁾은 다음과 같다.

Table 1. Prescription of Cheonghunhwadam-tang and CHT adding Aurantii Fructus(CTG).

構成藥物	生藥名	分量(g)	
清暈化痰湯	陳皮	CITRI PERICARPIUM	3.750
	半夏製	PINELLIAE RHIZOMA	3.750
	白茯苓	PORIA	3.750
	枳實	AURANTII IMMATURUS FRUCTUS	2.625
	白朮	ATRACTYLODIS MACROCEPHALAE RHIZOMA	2.625
	川芎	CNIDII RHIZOMA	1.875
	黃芩	SCUTELLARIAE RADIX	1.875
	白芷	ANGELICAE DAHURICAE RADIX	1.875
	羌活	NOTOPTERYGII RHIZOMA	1.875
	人參	GINSENG RADIX	1.875
	南星炮	ARISAEMATIS RHIZOMA	1.875
	防風	LEDEBOURIELLAE RADIX	1.875
	細辛	ASARI HERBA CUM RADICE	1.125
	黃連	COPTIDIS RHIZOMA	1.125
	甘草	GLYCYRRHIZAE RADIX	1.125
	生薑	ZINGIBERIS RHIZOMA RECENS	3.750
	總量		36.75
加味 枳殼	AURANTII FRUCTUS	3.750	

2. 방법

1) 검액의 조제

CTG 2접분량(81.0g)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 감압농축하여 농축액 81.0ml를 만들었다.

2) 국소뇌혈류량 측정¹⁹⁾

동물을 stereotactic frame에 고정시키고 정중선을 따라 두피를 절개하여 두정골을 노출시킨 후 bregma의 4~6mm 측방, -2~1mm 전방에 직경 5~6mm의 craniotomy를 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 실험

protocol에 따라 CTG를 농도별(0.01mg/kg~10.0mg/kg)로 투여하면서 변동되는 국소뇌혈류량(regional Cerebral Blood Flow, rCBF)을 30분간 관찰하였다.

3) 평균혈압 측정¹⁹⁾

동물을 urethane(750mg/kg, i.p.)으로 마취시킨 후 체온을 37~38℃로 유지할 수 있도록 heat pad위에 양외위로 고정시켰다. 평균혈압(Mean arterial blood pressure, MABP) 변동은 동물의 대퇴동맥에 삽입된 polyethylene tube에 연결된 pressure transducer(Grass, U.S.A.)를 통하여 MacLab과 Macintosh computer로 구성된 data acquisition system에 CTG를 농도별(0.01mg/kg~10.0mg/kg)로 투여하면서 30분간 관찰하였다.

4) 작용기전

CTG가 rCBF에 미치는 작용기전을 알아보기 위하여 교감신경 β수용체 봉쇄약물인 propranolol(3mg/kg, i.v., PPN), prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase의 억제제 indomethacin(3mg/kg, i.v., IDN) 그리고 3',5'-cyclic guanosine monophosphate(cGMP)의 생성효소인 guanylate cyclase의 억제제 methylene blue(10mg/kg, i.v., MTB)를 전처치한 후 CTG를 농도별(0.01~10.0mg/kg)로 투여한 다음 변동되는 rCBF를 30분간 관찰하였다.

3. 통계처리²⁰⁾

통계처리는 Student's paired and/or unpaired t-test에 의하였으며, p-value가 0.05이하인 경우에만 유의성을 인정하였다.

실험성적

1. 清暈化痰湯, 枳殼, 清暈化痰湯加味方이 局所腦血流量에 미치는 효과

CTG가 rCBF에 미치는 효과를 清暈化痰湯과 枳殼으로 변동된 rCBF와 비교하기 위하여 농도별(0.01mg/kg, 0.1mg/kg, 1.0mg/kg, 10.0mg/kg)로 정맥내 투여한 다음 변동되는 rCBF를 관찰하였다(Fig. 1). 清暈化痰湯을 투여하지 않은 정상동물의 rCBF를 100.00±0.05(%)로 환산하였을 때 清暈化痰湯을 농도별(0.01mg/kg, 0.1mg/kg, 1.0mg/kg, 10.0mg/kg)로 투여함으로써 변동되는 rCBF는 각각 90.98±0.08(%), 99.75±0.06(%), 104.39±0.05(%), 114.86±0.07(%)로 나타나 저농도에서는 정상시보다 감소되다가 투여농도가 증가될수록 rCBF가 증가되었다. 枳殼을 투여하지 않은 정상동물의 rCBF를 100.00±0.09(%)로 환산하였을 때 枳殼을 농도별(0.01mg/kg, 0.1mg/kg, 1.0mg/kg, 10.0mg/kg)로 투여함으로써 변동되는 rCBF는 각각 100.41±0.19(%), 106.28±0.12(%), 108.16±0.08(%), 115.94±0.10(%)로 정상시보다 투여농도에 의존해 증가되었다. CTG를 투여하지 않은 정상동물의 rCBF를 100.00±0.06(%)로 환산하였을 때 CTG를 농도별로 투여함으로써 변동되는 rCBF는 각각 101.57±0.09(%), 82.83±0.05(%), 71.49±0.06(%), 66.81±0.06(%)로 정상시보다 투여농도에 의존해 유의성(0.1mg/kg 투여시 P<0.05, 1.0mg/kg과 10.0mg/kg 투여시 P<0.01) 있게 감소되었다.

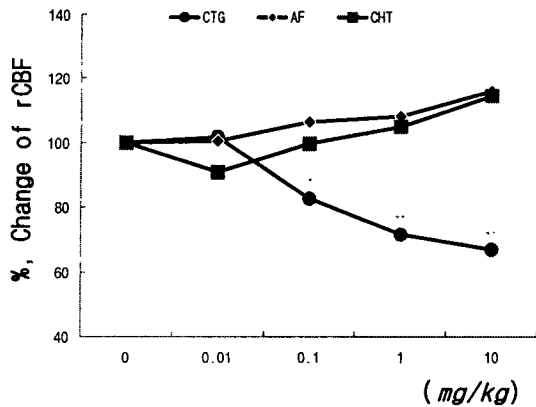


Fig. 1. Effects of CTG on the rCBF by injected dosage in rats. CHT : Cheonghuhwadam-tang extract, AF : Aurantii Fructus extract, CTG : CHT adding AF extract, 0 : CHT, AF and CTG non-injected group for 30 min, 0.01 : CHT, AF and CTG 0.01mg/kg(i.v.) injected group for 30 min, 0.1 : CHT, AF and CTG 0.1mg/kg(i.v.) injected group for 30 min, 1 : CHT, AF and CTG 1.0mg/kg(i.v.) injected group for 30 min, 10 : CHT, AF and CTG 10.0mg/kg(i.v.) injected group for 30 min, rCBF : regional cerebral blood flow. * : Statistically significance compared with 0 group(* : P<0.05, ** : P<0.01).

2. 清暈化痰湯, 枳殼, 清暈化痰湯加味方이 平均血壓에 미치는 효과

CTG가 MABP에 미치는 효과를 清暈化痰湯과 枳殼으로 변동된 MABP와 비교하기 위하여 농도별(0.01mg/kg, 0.1mg/kg, 1.0mg/kg, 10.0mg/kg)로 정맥내 투여한 다음 변동되는 MABP를 관찰하였다(Fig. 2).

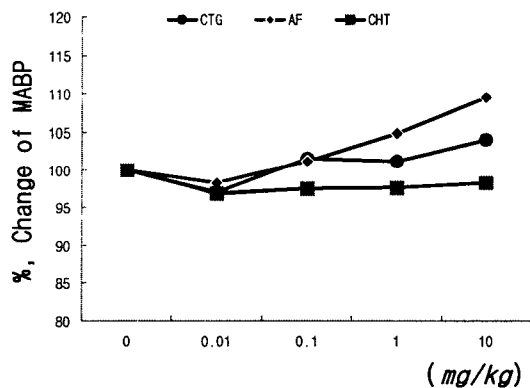


Fig. 2. Effects of CTG on the MABP by injected dosage in rats. MABP : mean arterial blood pressure. Other legends are the same as Fig. 1.

清暈化痰湯을 투여하지 않은 정상동물의 MABP를 100.00±0.07(%)로 환산하였을 때 清暈化痰湯을 농도별(0.01mg/kg, 0.1mg/kg, 1.0mg/kg, 10.0mg/kg)로 투여함으로써 변동되는 MABP는 각각 96.91±0.08(%), 97.42±0.11(%), 97.64±0.09(%), 98.16±0.08(%)로 정상시보다 감소되었다. 枳殼을 투여하지 않은 정상동물의 MABP를 100.00±0.05(%)로 환산하였을 때 枳殼을 농도별(0.01mg/kg, 0.1mg/kg, 1.0mg/kg, 10.0mg/kg)로 투여함으로써 변동되는 MABP는 각각 98.16±0.19(%), 101.13±0.04(%), 104.89±0.09(%), 109.58±0.12(%)로 정상시보다 증가되었다. CTG를 투여하지 않은 정상동물의 MABP를 100.00±0.07(%)로 환산하였을 때 CTG를 농도별로 투여함으로써 변동되는 MABP는 각각 97.01

±0.09(%), 101.58±0.09(%), 101.22±0.08(%), 103.98±0.07(%)로 정상시와 유사하게 나타났다.

3. 清暈化痰湯加味方이 국소뇌혈류량 변동에 미치는 작용기전

CTG로 변동된 rCBF의 작용기전을 확인하고자 PPN(3mg/kg, i.v.), IDN(3mg/kg, i.v.) 그리고 MTB(10μg/kg, i.v.)를 전처치한 후 CTG를 농도별로 정맥내 투여한 다음 변동되는 rCBF를 관찰하였다(Fig. 3). CTG 투여로 유의성있게 감소된 rCBF를 대조군으로 하고, 각종의 차단제 및 억제제를 투여하지 않았을 때의 rCBF를 100.00(%)로 환산하였을 때, PPN을 전처치한 후 CTG 0.01mg/kg을 투여한 rCBF는 97.11±0.04(%)로 대조군보다 감소하는 경향을 나타내었으나 투여농도가 증가될수록 각각 103.15±0.06(%), 105.99±0.07(%), 130.77±0.07(%)로 대조군보다 증가되었고, 특히 CTG 10.0mg/kg 투여시 유의성(P<0.01)이 인정되었다. IDN을 전처치 한 후 CTG를 농도별로 투여하였을 때의 rCBF는 투여농도에 의존해 각각 102.00±0.09(%), 110.75±0.12(%), 150.49±0.18(%), 153.24±0.18(%)로 대조군보다 증가되었다. MTB를 전처치한 후 CHT 0.01mg/kg을 투여한 rCBF는 98.40±0.05(%)로 대조군보다 감소하는 경향을 나타내었으나 투여농도가 증가될수록 각각 100.98±0.06(%), 104.39±0.08(%), 119.43±0.10(%)로 대조군보다 증가되었다.

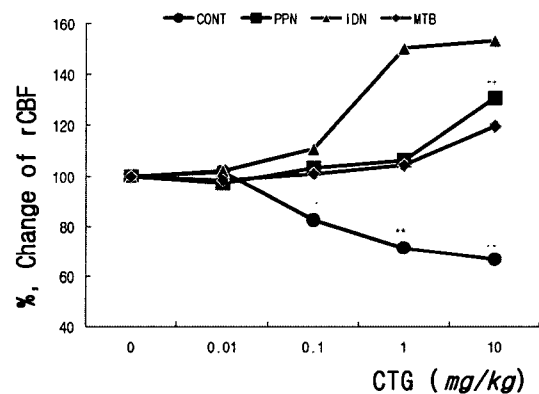


Fig. 3. Effects of pretreatment with PPN, IDN and MTB on the CTG-induced rCBF by injected dosage in rats. PPN : propranolol(3mg/kg, i.v.), IDN : indomethacin(3mg/kg, i.v.), MTB : methylene blue(10μg/kg, i.v.), CONT : CTG injected group, 0 : After PPN, IDN and MTB treated, CTG non-treated group for 30 min, 0.01 : After PPN, IDN and MTB treated, CTG 0.01mg/kg(i.v.) injected group for 30 min, 0.1 : After PPN, IDN and MTB treated, CTG 0.1mg/kg(i.v.) injected group for 30 min, 1 : After PPN, IDN and MTB treated, CTG 1.0mg/kg(i.v.) injected group for 30 min, 10 : After PPN, IDN and MTB treated, CTG 10.0mg/kg(i.v.) injected group for 30 min. Other legends are the same as Fig. 1. + : Statistically significance compared with control group(++ : P<0.01).

고찰

뇌는 뇌로 공급되는 혈액속에서 산소와 포도당 등을 얻음으로써 제 기능을 수행하지만 만약 뇌로 공급되는 혈류에 장애가 발생되면 산소결핍과 함께 포도당이 부족하게 되어 신경계 손상을 포함한 뇌기능장애가 나타난다^{1,2)}. 眩暈은 증상의 정도에 따라 다르지만 일반적으로 眼暗, 身轉, 耳鳴 등을 主症으로 하는 동시에 심할 경우 보행장애 및 실신까지도 나타나는 질환^{3,4)}으로 東

醫學에서는 氣血不足과 風·火·痰에 의해^{5,6)}, 西醫學에서는 말초성 미로질환 및 일과성 뇌허혈증, 뇌경색 등의 중추성 전정질환에 의해^{7,8)} 발생된다 하였다. 뇌혈류는 전체적으로 분당 700~840ml가 흐르는데, 뇌혈류량은 뇌관류압에 비례하고 뇌혈관저항에 반비례한다. 그 중 뇌관류압은 생리적 상태하에서는 뇌정맥압이 대단히 낮아 주로 평균동맥압(혈압)에 비례하고, 뇌혈관저항은 혈액의 점도, 뇌혈관의 길이에 비례하며 뇌혈관직경의 4승에 반비례한다. 그렇기 때문에 뇌혈관의 저항은 주로 뇌혈관의 직경에 큰 영향을 받는다. 또한 혈압은 심장의 박동과 수축력, 말초혈관, 평활근의 긴장도, 체액의 양과 조성, 자율신경의 활성 및 renin, angiotensin을 포함한 각종 hormone과 생체내 내인성 활성물질 등에 의해 조절된다^{9,11)}. 그리하여 혈압이 하강하면 정상 혈류를 유지하기 위하여 뇌혈관은 확장되고, 혈압이 상승하면 반대로 뇌혈관은 수축하게 된다²¹⁾.

清暈化痰湯은 導痰湯의 變方으로 風·火·痰으로 인한 眩暈을 치료한다⁵⁾하였고, 최근 康¹³⁾은 자율신경부조하나 중추신경성 어지럼증에도 사용할 수 있다 하였다. 지금까지 보고된 清暈化痰湯 및 清暈化痰湯加味方들의 연구들을 살펴보면, 清暈化痰湯은 뇌혈관계에 직접 작용하여 뇌혈류를 증가시켰고, 清暈化痰湯에 枳殼과 天麻를 배합하였을 경우에도 뇌혈류를 清暈化痰湯보다 더욱 유의성있게 증가시켜 風·火·痰으로 인한 眩暈에 유효하게 작용될 것이라고 하였다¹⁴⁾. 또한 清暈化痰湯에 荊芥를 가미한 加味方은 교감신경 β수용체나 cyclooxygenase와 관련되어 뇌연막동맥의 직경을 확장시킴으로써 뇌혈류를 증가시켰으며, 이와같은 결과는 清暈化痰湯加枳殼天麻의 효능보다 더욱 우수한 효과였다고 하였다¹⁵⁾. 한편, 清暈化痰湯과 清暈化痰湯加天麻를 이용한 연구에서는 清暈化痰湯이 교감신경 β수용체, cyclooxygenase 및 guanylate cyclase와 무관하게 작용하여 rCBF를 증가시켰지만 清暈化痰湯加天麻는 guanylate cyclase와 작용하여 MABP와 rCBF를 감소시키는 것으로 나타났다고 보고하였다¹⁶⁾. 이와같이 清暈化痰湯(CTH)의 효과 및 작용기전에서 볼 수 있듯이 본방에 약물을 가미하게 되면 본방의 효과를 배가시키거나 오히려 감소시키는 결과를 초래하게 되고, 또한 그 작용기전도 전혀 다른 방향으로 나타날 수 있었기에 본 연구자들은 清暈化痰湯加味方에 대한 지속적인 연구의 일환으로 枳殼을 배합한 清暈化痰湯加味方(CTG)을 만들어 뇌혈류역학(국소뇌혈류량, 평균혈압)에 미치는 효과와 작용기전을 살펴보았다.

그 결과 CHT와 枳殼은 모두 rCBF를 증가시킨 반면 CTG는 오히려 rCBF를 유의성(0.1mg/kg 투여시 P<0.05, 1.0mg/kg과 10.0mg/kg 투여시 P<0.01)있게 감소시켰다. 이는 비록 본방과 가미약물이 모두 동일한 효과를 나타낸다 하여도 배합하였을 때는 오히려 상반된 결과를 나타낼 수 있다는 것으로 한의학에서 말하는 藥物配伍가 얼마나 중요한가 다시 한번 깨우쳐준다 할 것이다. 한편, MABP는 CHT 투여로 감소된 반면 枳殼투여로는 증가되었고, CTG 투여로는 변화가 없는 것으로 나타났다. 이와 같은 결과도 rCBF처럼 처방과 약물, 加味方의 효과가 서로 다른 결과를 나타낼 수 있다는 것을 보여준다. 이를 추론하여 고찰해보면 清暈化痰湯에 枳殼을 배합한 CTG가 혈압에는 변화를 주지 않

면서 뇌혈류를 감소시킨 것을 뇌연막동맥의 직경을 수축시켜 발생된 결과라 생각된다. 이와 같은 작용기전을 알아보기 위하여 각종의 효소억제제 및 차단제를 투여한 후 CTG를 투여함으로써 변동되는 rCBF를 관찰하였다. 단, MABP는 변화가 없어 MABP에 대한 작용기전을 생략하기로 하였다. CTG 투여로 변동된 rCBF를 대조군으로하고, 교감신경 β수용체의 억제제 PPN을 전처치한 후 CTG를 투여한 결과 저농도에서는 대조군보다 감소하는 경향을 나타내었으나 투여농도가 증가될수록 대조군보다 증가되었는데, 특히 CTG 10.0mg/kg 투여시에는 유의성(P<0.01)있게 증가되었고, cyclooxygenase의 억제제 IDN과 guanylate cyclase의 억제제 MTB를 전처치한 후 CTG를 투여한 rCBF의 변동도 PPN의 전처치와 마찬가지로 rCBF를 증가시켰다.

이상의 결과에서 볼 수 있듯이 CHT의 효과 및 작용기전과 달리 CHT에 枳殼을 배합한 CTG는 rCBF를 감소시켰고, 그 작용기전도 모두 교감신경 β수용체, cyclooxygenase 및 guanylate cyclase와 관련이 있는 것으로 나타났다. 이는 임상치료시 대표방제를 선택했다 하더라도 약물을 가미할 때는 약물의 효과보다는 우선적으로 방제와 배합약물간의 상관성이나 처방 구성약물과 배합약물간의 配伍 등을 생각해야하며, 또한 증상에 따른 배합보다는 한의화적인 병리관에 입각하여 약물을 배합해야 한다는 것을 다시 한번 생각하게 해주는 결과라 판단된다.

결론

清暈化痰湯加味方이 rCBF 및 MABP에 미치는 영향을 살펴보고, 이에 대한 작용기전을 밝히고자 교감신경 β수용체 봉쇄약물인 propranolol, guanylate cyclase의 억제제 methylene blue, cyclooxygenase의 억제제 indomethacin을 전처치한 후 본방을 투여하여 변동되는 rCBF를 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다. 본방은 평균혈압에 영향을 주지 않으면서 국소뇌혈류를 유의성 있게 감소시켰다. 그러나 propranolol, indomethacin, methylene blue를 전처치한 결과 본방 투여로 유의성있게 감소된 rCBF는 모두 증가되었고, 그 중에서도 propranolol을 전처치하였을 때 유의성이 인정되었다.

참고문헌

1. 대한병리학회 : 병리학, pp. 1263~1264, 고문사, 서울, 1994.
2. 이경은, 김경환 : 허혈, 재관류 손상에서 뇌조직 아민 변동과 Free Radical과의 관련성, 大韓神經科學會誌 8(1):2~8, 1990.
3. 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.
4. 上海中醫學院 : 中醫內科學, pp. 157~159, 商務印書館, 香港, 1975.
5. 許 浚 : 東醫寶鑑, p. 202, 南山堂, 서울, 1983.
6. 康命吉 : 濟衆新篇, pp. 111~112, 杏林書院, 서울, 1982.
7. Bessen, Mcdermoff : Cecil-Loeb textbook of medicine, pp. 1961~1966, W.B. Saunders Co., Philadelphia, London,

- Toronto, 1975.
8. 이향운, 박기덕, 최경규 : 어지러움증 환자의 임상 및 검사소견에 관한 연구, 대한신경과학회지 15 : 165~175, 1997.
 9. 서울대학교 의과대학 내과학교실편 : 내과학, pp. 146~158, 군자출판사, 서울, 1996.
 - 10.李文鎬, 金鍾暉, 許仁穆 : 內科學(上), pp. 77~81, 學林社, 서울, 1986.
 11. 金祐謙 : 인체의 생리, pp. 30~47, 107~118, 서울대학교 출판부, 서울, 1985.
 12. 龔廷賢 : 增補萬病回春, p. 220, 東洋綜合通信教育院出版部, 대구, 1985.
 13. 康舜洙 : 바른 方劑學, pp. 336~337, 大星文化社, 서울, 1996.
 14. 김천중, 조수인, 정현우 : 淸暈化痰湯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.
 15. 민병일, 임광모, 정현우 : 청훈화담탕가형개로 인해 변동된 국소뇌혈류량 및 평균혈압의 작용기전, 동의생리병리학회지 16(4) : 701~706, 2002.
 16. 정현우, 이금수, 양기호 : 청훈화담탕 및 청훈화담탕가천마에 의한 뇌혈류역학의 작용기전에 대한 비교연구, 동의생리병리학회지 16(6) : 1127~1133, 2002.
 17. 김경환 : 이우주의 약리학 강의(제4판), pp. 82, 146, 355, 397, 404, 432~442, 의학문화사, 서울, 1998.
 18. 全國韓醫科大學 本草學教授 共編 : 本草學, pp. 127~129, 131~132, 136~137, 302~304, 347~349, 384~385, 448~451, 536~537, 540~541, 永林社, 서울, 1999.
 19. 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.
 20. Snedecor, G.H. and Cochran, W.G. : Statistical Methods, 6th ed. Amos, Iowastate Univ., 1967.
 21. 대한신경외과학회 : 신경외과학, pp. 150~156, 275~276, 중앙문화사, 서울, 1998.