동의신경정신과 학회지
J. of Oriental Neuropsychiatry
Vol. 16. No. 1, 2005

壽脾煎 추출물의 항우울 효과에 관한 연구

한윤승, 이상택, 심상민, 김근우, 구병수
동국대학교 한의과대학 신경정신과학교실

Antidepressant effect of the extracts of Subi-jeon, a Korean medicinal prescription

Ju-Ho Kim, Kyeong-Ok Kim*, Hun-Il Kim, Geun-Woo Kim, Byung-Soo Koo
Dept. of Neuropsychiatry, College of Oriental Medicine, Dongguk University
Dept. of Neuropsychiatry, College of Oriental Medicine, Dongshin University*

Yoon-Seoung Han, Sang-Taek Lee, Sang-Min Shim, Byung-Soo Koo
Dept. of Neuropsychiatry, College of Oriental Medicine, Dongguk University, Seoul, Korea

ABSTRACT

Objective : The Korean famous medicinal prescription of Subi-jeon was investigated for their antidepressant effects by tail suspension test, hot plate test, reserpine-induced hypothermia test. In addition, the monoamine oxidase activity was determined in vivo.

Methods : The methanol extract reduced dose-dependently the duration of immobility in the tail suspension test, by 31.4 and 34%($p<0.05$) at doses of 500mg/kg and 1g/kg, respectively, compared with control group. In comparison with this, the effect of the water extract was very weak.

Results : 1. In the hot plate test, the methanol extract potently increased the jump latency time($p<0.05$) compared to the control group, exhibiting the inhibition rate of 197% and 256% at doses of 500mg/kg and 1g/kg(per os), respectively, which is more effective than the water extract. 2. Both extracts suppressed the fall of body temperature induced by reserpine (reserpine-induced hypothermia) in a dose-dependent manner, showing the less effect at lower doses and better effect at higher doses compared to the water extract. 3. Both extracts inhibited the brain monoamine oxidase activity in an in vivo assay compared to the control group, the activity of water extract was better than that of the methanol extract.

Conclusion : The prescription of Subi-jeon can be useful for the prevention and treatment of depression.

Key Words : antidepressant effect, Subi-jeon, depression, extract

◆ 투고 : 5/24 수정 : 6/11 채택 : 6/13
* 교신저자 : 구병수, 서울특별시 강남구 논현1동 37-21 동국대학교 강남한방병원 신경정신과
Tel. 02-3416-9734, e-mail : gubs@hitel.net

I 緖 論

憂鬱症은 情緖的으로 우울하고 슬픈 느낌 이외에도 흥미나 즐거움의 상실, 집중력저하, 수면장애, 체중 조절 불능 상태, 정신 운동성 초조나 지체, 피로나 활력상실, 무가치감 또는 과도하거나 부적절한 죄책감, 우유부단함, 소화장애, 자살의 유혹 등이 동반될 수 있는 가장 위험한 정신과 질병이다[1-3].

韓醫學에서 鬱은 ≪素問·至眞要大論≫[4]에서 "諸氣膹鬱 皆屬於肺"라 하여 처음 소개되었으며, ≪諸病源候論≫[5]에서는 "結氣病者, 憂思所生也, 心有所存, 神有所止, 氣留而不行, 故結於內"라 하였고, ≪醫學正傳≫[6]에서는 "七情之抑遏"이라 하여 慢性的인 抑壓으로 말미암아 형성되는 舒暢, 通暢되지 못한 상태로 보고 있다.

이러한 개념은 후대로 갈수록 정신적인 개념의 의미가 커져 憂鬱症과의 관련성이 깊어지는데, 明代의 張介賓[7]은 "怒鬱", "思鬱", "憂鬱" 등의 "情志之鬱"이라는 개념을 설정하여 情緖의 문제를 "鬱症"의 범주에서 보았으며, 최근에는 黃 등[8]은 억압되고 침울한 정신상태로 인하여 모든 생리기능이 침체되는 현상이니, 발산시킬 수 없는 욕구불만이나 지속되는 우울, 지나친 사려나 비탄 등이 원인이 되는 수가 많다고 한 바와 같이 울증을 우울증으로 해석하고 있다.

치료법으로는 ≪素問·六元正紀大論≫[4]에서는 "木鬱達之", "火鬱發之", "土鬱奪之", "金鬱泄之", "水鬱折之"로, 張介賓[7]은 "全屬大虛, 本無實邪"라 하여 "培養直元"하여야 한다고 하였다.

서양의학에서 우울증을 일으키는 원인은 사회심리학적, 생리학적, 유전적 요인등 매우 복잡하여 하나의 이론만으로는 설명하기는 어려우나 생리학적 측면에서 보면 시냅스후 epinephrine 수용체에서 epinephrine이나 serotonin 등의 腦內 신경전달물질의 감소 또는 결핍이 가장 중요한 요인으로 알려져 있다[9-11].

따라서 현재 사용되고 있는 약물은 주로 serotonin 수용체 감소제, serotonin 흡수저해제, serotonin 방출제등이며 이들은 구갈, 발한, 변비, 피로감, 시야흐림등의 부작용을 나타내고 빈맥, 배뇨곤란, 현기증을 보이기도 하는 등의 문제점[1,3]이 있어 한약재를 이용한 새로운 우울증 예방 및 치료제의 개발이 필요하다.

우울증에 대한 동물 모델로는 behavioral despair, tail suspension, chronic mild stress(CMS) 등의 여러 가지 모델[12]이 있다.

韓醫學에서 CMS 모델에 分心氣飮[13,14], 歸脾溫膽湯[15,16], 補血安神湯[17,18], 歸脾湯[19]과 같은 한약재를 사용하여 항우울 효과를 검증하였으나, 꼬리 현수법(tail suspension test)에 의한 실험은 없었다.

본 실험에 사용한 壽脾煎은 일명 攝營煎이라 불리는데, 明代 張介賓의 ≪景岳全書·新方八陣≫[7]에 수록된 처방으로, "凡憂思鬱怒的勞, 及誤用攻伐等藥, 凡損脾陰, 以致中氣虧陷, 神魂不寧……"과 같은 증상에 사용한다 하였는데, 아직까지 抗憂鬱症에 관한 보고는 없었다.

이에 우울증 유발 백서에서 壽脾煎의 항우울효과를 검증하기 위하여 물추출물과 메탄올 추출물을 대상으로 꼬리 현수법 및 Hot plate test에 의한 항우울효과, reserpine-유도 저체온증 억제효과 및 신경전달물질 분해효소의 억제효과를 투여용량을 달리하여 검토하고 이에 보고하는 바이다.

II 實 驗

1. 材料

1) 藥材

실험에 사용한 ≪景岳全書≫[19]에 수록된 壽脾煎은 동국대학교 한방병원에서 감별하고 충분히 건조된 것을 실험에 사용하였으며, 약재조성은 다음과 같다.

Table 1. Prescription of Subijeon

韓藥名	生藥名	重量(g)
白 朮	Atractylodis macrocephalae rhizoma	8.0
山 藥	Discoreae rhizoma	8.0
當 歸	Angelicae gigantis radix	8.0
人 蔘	Ginseng radix	8.0
酸棗仁	Zizyphi spinosae semen	6.0
炙甘草	Glycerrhizae radix	4.0
乾 薑	Zingiberis rhizoma	3.0
遠 志	Polygalae radis	1.0
蓮子肉	Nelumhinis serem	13.65±0.39
	Total Amount	59.65±0.39

2) 試藥

Reserpine, serotonin, tyramine hydrochloride, sodium dodecylsulfate, Trizma hydrochloride buffer, amitriptyline, benzylamine hydrochloride, o-phthalaldehyde, *n*-heptane, Bradford reagent, bovine serum albumin, carboxymethyl cellulose(CMC) 등은 Sigma(St. Louis, MO, USA)사 제품을 사용하였다. Sodium tunstate dihydrate, sodium nitroprusside, sodium hypochlorite, ammonium sulfate 등의 무기시약은 Aldrich Co.에서 구입하였으며 용매를 비롯한 기타 시약은 모두 국산 특급을 사용하였다.

3) 器機

조직마쇄를 위한 homogenator는 Heidolph RZR 2021(Germany)을, ultracentrifuge는 Kontron T-2080(Switzland)을 사용하였으며 원심분리기는 Beckman 제품을, 활성측정을 위한 흡광도는 UV-2001S spectrophotometer (Shimadzu, Japan)로 측정하였고 시료제조를 위한 rotary vacuum evaporator는 Eyela NE(Japan) 제품을, 그리고 freeze dryer는 일신엔지니어링 (type SK-100, 한국) 제품을 사용하였다. Vortex mixer는 G-50(Scientific Industries, USA)을, 항온수조는 MWB-20R(Mono Tech., 한국)를, 그리고 Hot plate는 SH 30D(Jeio Tech., 한국)를 사용하였다. 체온계는 mouse 전용의 직장체온계(Medical Systems Corp., USA. Model: TC-202)를 사용하였다.

4) 動物

실험동물은 한국실험동물개발로부터 구입하였으며 미생물 monotoring에서 모두 음성을 나타낸 건강한 ICR계 웅성 mouse(30±1g)를 본 대학 동물사육사에서 일정한 조건으로 사육하여 사용하였다. 사육조건은 온도는 22±1℃, 습도는 55±5% 그리고 명암은 12시간 light/dark cycle을 유지시켰다. 실험동물을 1주일간 사육실에서 적응시켰으며 실험개시전 24시간 동안 물만 먹이고 절식시켰다. 동물처치는 효소활성의 일중변동을 고려하여 오전 10-12시 사이에 실시하였다.

정상군(normal group)은 약재투여없이 사육한 실험동물을 의미하며 대조군(control group)은 약재를 투여하지 않고 각 실험별로 효과를 확인하고자 하는 증상을 유발시킨 군이며 실험군(experimental group)은 약재를 용량별로 투여한 군, 양성대조군(positive control group)은 항우울효과 시험에서 standard로 잘 알려진 약물을 투여한 군으로서 효과의 정도를 상호 비교하기 위해 실시하였다.

5) 약재추출물 제조

壽脾煎의 물추출물은 건조된 약재 130g을 분말로 한 다음, 증류수 2.5ℓ를 넣고 3시간 동안 약 90℃의 수욕(water bath)상에서 가온하에 추출하였다. 추출물을 온시 여과한 다음, 여액을 진공농축기(vacuum evaporator)로 농축하고 다시 냉동건조기(freeze dryer)로 건조하여 분말로 만들었다. 메탄올 추출물의 경우에는 80% methanol 2.0ℓ을 사용하여 위와 동일한 방법으로 추출물을 제조하였다. 추출물을 saline에 현탁하여 경구투여하였다. 물추출물은 161.8g이 얻어졌으며 메탄올추출물의 수득량은 18.4g이었다.

6) 효소원 제조

Monoamine oxidase(MAO) 활성을 측정하기 위한 효소원은 다음과 같은 방법으로 제조하였

다. 즉, 실험동물에서 뇌조직을 적출한 다음, 소량의 0.32M의 ice-cold sucrose 용액으로 한 번 세척하였다. 위의 sucrose 용액으로 10%(w/v) homogenate를 만든 다음, homogenate를 1,000×g에서 10분간 원심분리하여 상징액을 얻었다. Pellet을 소량의 sucrose용액으로 2회 세척한 다음, 상징액과 세척액을 합쳐 12,000×g에서 20분간 원심분리하였다. 얻어진 pellet(mitochondria fraction)을 sucrose 용액으로 한번 세척한 다음, 효소원으로 사용하였다(Scheme 2). 이상의 조작은 0~4℃에서 실시하였다.

2. 方法

1) 꼬리현수법에 의한 항우울효과 측정

꼬리현수법(Tail suspension test)에 의한 항우울활성의 측정은 Steru 등의 방법[20]으로 실시하였다. 꼬리가 매달린 쥐는 처음에는 활동적으로 움직이다가 stress로 우울해지면 가만히 있는 부동자세를 보이며 이러한 움직임을 교대로 나타내는데 항우울 약물을 투여하면 부동자세를 보이는 시간(부동시간; duration of immobility)을 감소시키므로 이 시간을 측정하여 우울증 억제활성을 확인하였다. 약재추출물을 7일 동안 경구 투여한 다음, 마지막 투여 1시간 후 흰쥐의 꼬리 끝 1cm 정도를 tape으로 실험대에 부착시키고 적색 조명하에 소음이 차단된 상태에서 6분 동안 꼬리현수법을 시행하여 부동자세를 보이는 시간을 측정하였다. 양성대조약물로는 amitriptyline(1mg/kg)을 증류수에 녹여 경구투여하여 그 효과를 상호 비교하였다.

2) Hot plate test

Hot plate test는 Suh 등의 방법[21]에 따라 실시하였다. 즉, 50-55℃의 뜨거운 hot plate에 실험동물을 올려놓고 동물이 jump하는 시간을 측정하여 항우울 효과를 조사하였다. 이 검사법은 척수상부(supraspinal)의 동통회로에 대한 약물의 효과를 검사하는 방법이다.

측정시간은 실험동물의 화상을 방지하기 위하여 40초를 cut-off time으로 하였다. 약재 추출물을 7일 동안 경구 투여한 다음, 마지막 투여 1시간 후 한 마리씩 진통효과를 측정하여 그 시간이 증가하는지를 확인함으로서 항우울 활성을 판정하였다.

3) Reserpine-유도 저체온증 억제효과 측정

Mouse에 reserpine을 saline에 녹여 피하주사하면 체온이 저하되는데 약재 추출물투여시 체온이 다시 상승하는지를 관찰하였다. 시료를 투여하기 직전에 체온을 측정하고 투여 2시간 후부터 시간별로 특수체온기로 체온을 측정하였다. 체온측정 후 즉시 reserpine 2.5mg/kg을 피하주사하였으며, 주사 후 1h, 2h, 4h, 6h에 걸쳐 체온을 측정하여 시간변화에 따른 체온의 변화를 기록하였다. 실험결과는 대조군과 비교하여 약재투여 후의 시간경과에 따른 체온변화를 관찰하였다.

4) Monoamine oxidase 억제효과 측정

Serotonin과 같은 monoamine류 신경전달물질을 산화시키는 효소인 monoamine oxidase (MAO; EC 1.4.3.4)의 활성은 Tabor의 방법[22]을 준용하여 측정하였다. 이 방법은 기질인 염산 benzylamine이 MAO에 의해 benzaldehyde로 산화된 것을 UV로 측정하는 방법이다. 약 1mg pellet (mitochondria fraction), 50mM Trizma-HCl buffer(pH 8.2) 3㎖, 1mM 염산 benzylamine 0.5㎖의 반응액에 추출물 1mg/㎖, 2mg/㎖, 5mg/㎖를 각각 DMSO(dimethylsulfoxide)에 용해하여 첨가하였다. 이 혼액을 37℃에서 30분간 incubation한 다음, reaction tube를 즉시 냉수로 냉각하였다. 여기에 3% $ZnSO_4$ 1㎖를 가하고 vortex로 mixing한 후, 약 30분 방치하였다. 생성된 침전을 제거한 상징액을 5분간 centrifuge하고 250nm에서 흡광도 측정하였다. Blank는 반응액을 100℃에서 5분간 가열하여 효소반응을 정지시킨 다음, 측정에 사용하였다.

5) 統計處理

모든 실험결과는 통계프로그램인 Origin (Version 3.78)으로 처리하였으며 data는 mean±S.E.로 표시하였고 통계적 유의성은 SPSS 10.0(SPSS Inc., USA) program으로 검정하여 유의수준을 P value로 나타내었다.

Ⅲ 實 驗 結 果

1. 꼬리현수시험시의 항우울효과

1) 물추출물의 효과

실험동물의 꼬리를 매달면 활발히 움직이다가 때로 부동자세를 취하게 되는데, 대조군의 경우 부동시간이 50.6초인데 비해 물추출물 500mg/kg 투여시 부동시간이 51.3초로 억제효과가 전혀 없었으며 추출물 1g/kg 투여시에는 부동시간이 46.8초로 대조군에 비해 7.5%의 약한 억제효과를 나타내었다.

양성대조 약물인 amitriptyline은 1mg/kg 투여시에는 대조군에 비해 부동시간을 38.5% 감소시켰다(Fig. 1).

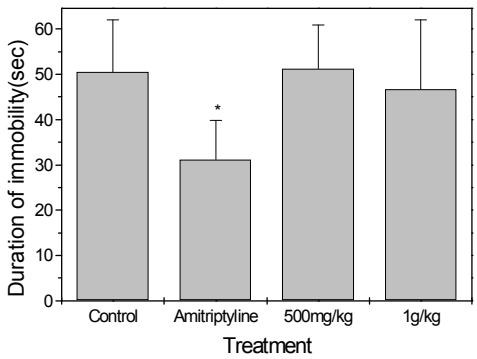


Fig. 1 Antidepressant effect of the water extracts of Subijeon by tail suspension test.
Values represent mean±S.E. for 7 animals.
The duration of immobility was recorded for 6 min.
Amitriptyline was used as a positive control.
*: Significantly different from the control group ($p<0.05$).

2) 메탄올 추출물의 효과

실험동물의 꼬리를 매달면 활발히 움직이다가 때로 부동자세를 취하게 되는데, 대조군의 경우 부동시간이 50.6초인데 비해 메탄올 추출물 500mg/kg 투여시 부동시간이 34.7초로 31.4%의 억제효과를 나타내었으나 유의성은 없었다.

추출물 1g/kg 투여시에는 부동시간이 33.4초로 대조군에 비해 34%의 억제효과($p<0.05$)를 보여 용량의존적인 효과를 보여주었다.

양성대조 약물인 amitriptyline은 1mg/kg 투여시에는 대조군에 비해 38.5% 감소됨으로서 추출물 보다 항우울효과가 더 우수하였다(Fig. 2).

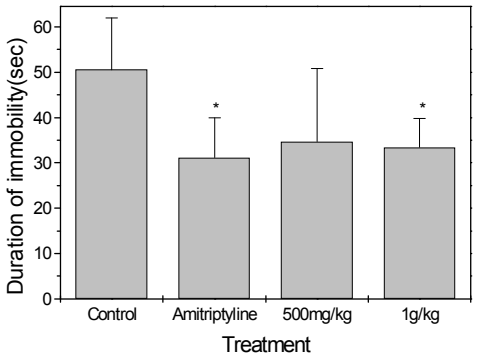


Fig. 2 Antidepressant effect of the methanol extracts of Subijeon by tail suspension test.
Values represent mean±S.E. for 7 animals.
The duration of immobility was recorded for 6 min.
Amitriptyline was used as a positive control.
*: Significantly different from the control group ($p<0.05$).

2. Hot plate test

1) 물추출물의 효과

실험동물을 뜨거운 hot plate 위에 올려놓으면 척수상부(supraspinal)의 동통회로에 영향을 미쳐 jump를 하거나 뒷다리를 긁게 되는데, 우울증이 억제되면 jump 하는 시간이 늘어나게 된다.

대조군의 jump 시간은 6.4초인데 비해 물추출물은 용량에 비례하여 효과가 유의적으로 증가하였다.

즉, 500mg/kg 투여시 14.2초로 대조군에 비해 122% 증가($p<0.05$)하였으며 1g/kg 투여시에는 jump 시간이 18.0초로서 대조군에 비해 181% 효과가 증가($p<0.05$)하여 물추출물의 항우울효과가 우수함을 알 수 있었다(Fig. 3).

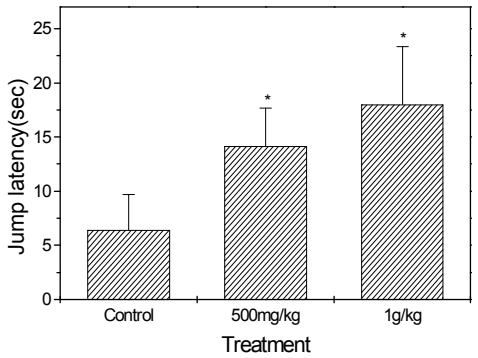


Fig. 3 Antidepressant effect of the water extracts of Subijeon by hot plate test.
Values represent mean±S.E. for 6 animals.
*: Significantly different from the control group ($p<0.05$).

2) 메탄올 추출물의 효과

메탄올 추출물에 대하여 물추출물과 동일한 방법으로 hot plate test를 실시하였다. 대조군의 jump 시간은 6.4초인데 비해 메탄올 추출물은 용량에 비례하여 효과가 증가하였다. 즉, 500mg/kg 투여시 19.0초로 대조군에 비해 197% 정도 유의적($p<0.05$)으로 증가하였으며 1g/kg 투여시에는 jump 시간이 22.8초로서 대조군에 비해 효과가 256%로 유의적으로($p<0.05$) 증가하였다(Fig. 4).

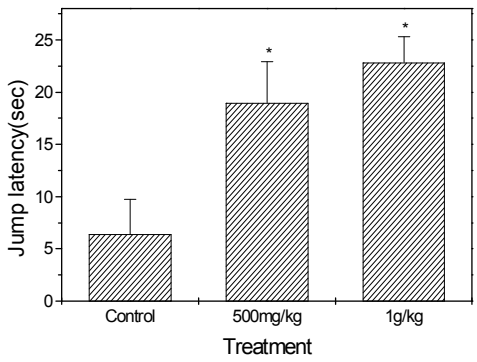


Fig. 4. Antidepressant effect of the water extracts of Subijeon by hot plate test.
Values represent mean±S.E. for 6 animals.
*: Significantly different from the control group ($p<0.05$).

3. Reserpine-유도 저체온증 억제효과

1) 물추출물의 억제효과

壽脾煎의 물추출물이 reserpine에 의해 유도된 저체온증을 어느 정도 억제하는지를 측정하였다. 모든 군에서 약물투여후 2시간 까지는 체온변화가 없었으며 2시간 후부터는 각 군이 다른 체온변화를 보여주었다(Fig. 5). 먼저, 정상쥐는 시간이 경과해도 체온변화가 거의 없었으나 reserpine 투여군(대조군)은 6시간후에는 24.1℃까지 떨어졌으며 추출물 투여군은 시간이 지속됨에 따라 용량의존적으로 대조군에 비해 체온하강을 억제시켰다. 즉, 6시간 후의 결과를 비교해 보면, 추출물 500mg/kg 투여시는 대조군보다 2.3℃ 증가하여 9.5%의 증가율을, 1g/kg 투여시는 4.4℃ 증가함으로서 18.3%의 증가율을 보여 체온하강 억제효과가 우수함을 알 수 있었다.

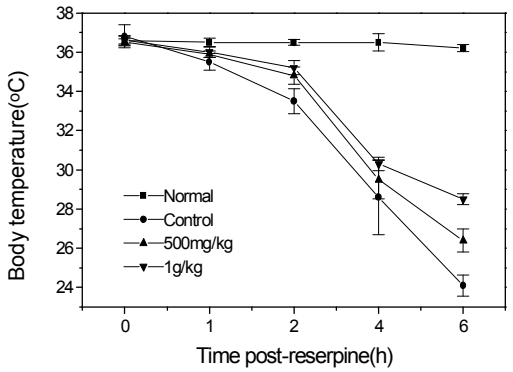


Fig. 5. Effect of acute treatment with the water extracts of Subijeon on the onset of reserpine-induced hypothermia.
Reserpine(2.5mg/kg) was injected subcutaneously.
Values represent mean±S.E. for 5 animals.
Data of control group were significantly different from the normal group ($p<0.05$) except 4h group.
Data of experimental group were significantly different from the control group($p<0.05$ or $p<0.01$).

2) 메탄올 추출물의 억제효과

壽脾煎의 메탄올 추출물이 reserpine에 의해 유도된 저체온증을 어느 정도 억제하는지를 측정하였다. 모든 군에서 약물투여후 2시간 까지는 체온변화가 없었으며 2시간 후부터는 각 군이 다

른 체온변화를 보여주었다(Fig. 6). 먼저, 정상쥐는 시간이 경과해도 체온변화가 거의 없었으나 reserpine 투여군(대조군)은 6시간후에는 24.1℃까지 떨어졌으며 추출물 투여군은 시간이 지속됨에 따라 용량의존적으로 대조군에 비해 체온하강을 억제시켰다. 즉, 6시간 후의 결과를 비교해 보면, 추출물 500mg/kg 투여시는 대조군보다 2.0℃ 증가하여 8.3%의 증가율을, 그리고 1g/kg 투여시는 4.9℃ 증가하여 20.3%의 증가율을 나타내어 체온하강을 효과적으로 억제함을 알 수 있었다.

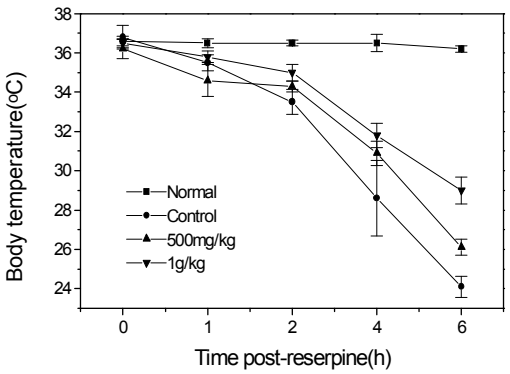


Fig. 6. Effect of acute treatment with the methanol extracts of Subijeon on the onset of reserpine-induced hypothermia. Reserpine(2.5mg/kg) was injected subcutaneously.
Values represent mean±S.E. for 5 animals.
Data of control group were significantly different from the normal group ($p<0.05$).
Data of experimental group were significantly different from the control group($p<0.05$ or $p<0.01$).

4. Monoamine oxidase 억제활성

1) 물추출물의 억제활성

세포내의 mitochondria 외막에 존재하여 serotonin 등의 신경전달물질을 분해하는 monoamine oxidase(MAO)의 효소활성을 壽脾煎의 물추출물을 용량별로 투여한 흰쥐의 뇌조직을 대상으로 측정하였다. 그 결과, 추출물 500mg/kg 투여시는 활성이 62.9%로 실제 억제효과는 37.1% 정도였으며 1g/kg 투여시에도 60.6%로서 억제율이 39.4%로 나타나 추출물의 효소활성 억제효과가 비교적 우수하였다(Fig. 7). 이러한 효과는 양성대조약물인 amitriptyline 보다도 더 강하였다.

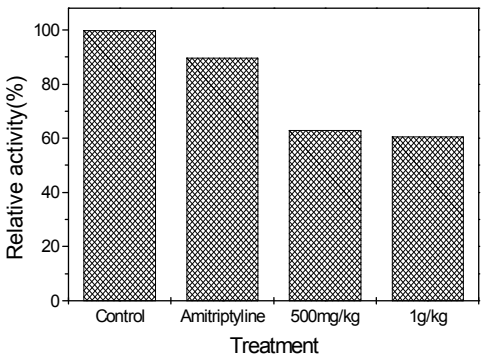


Fig. 7. Inhibitory activity of the water extracts of Subijeon on the mouse brain monoamine oxidase.

2) 메탄올 추출물의 억제활성

메탄올 추출물의 monoamine oxidase (MAO) 억제활성을 물추출물과 동일한 방법으로 측정하였다. 그 결과, 추출물 500mg/kg 투여시는 활성이 90.9%로 실제 억제효과가 10% 미만이었으며 1g/kg 투여시에도 억제효과가 미약하여 물추출물보다 효과가 훨씬 약하게 나타났다(Fig. 8). 그러나 이러한 효과는 양성대조약물인 amitriptyline과 거의 비슷한 수준이었다.

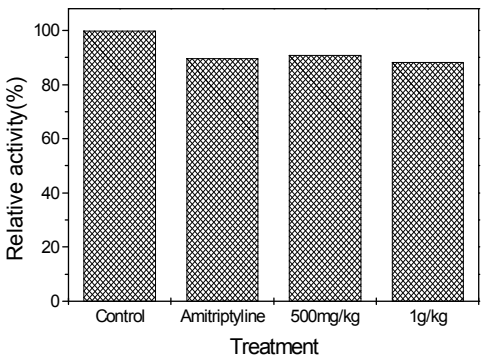


Fig. 8. Inhibitory activity of the methanol extracts of Subijeon on the mouse brain monoamine oxidase.
The activity is expressed as a relative activity against the control group.

Ⅳ 考 察

슬픔, 절망 그리고 의기소침과 같은 느낌을 우울기분이라 하는데, 이런 기분에서 그친다면 정상적인 범위에서 일어날 수 있는 일이며, 문화적 특수성에 따라 표면화 되는 양상이 다를 수도 있다. 그러나 우울증은 여러 가지 종류의 정신장애, 신체장애에서 나타나는 증상이기도 하며, 기본적인 장애 또는 특수한 정신장애에서 부수적 증상으로 나타나는 서로 연결성을 가지고 있는 증상들로 이루어진 증후군이다[23].

DSM-IV의 주요 우울증 삽화의 진단 기준을 보면, 적어도 2주 동안, 하루의 대부분 그리고 거의 매일 지속되는 우울기분 또는 모든 활동에 있어서 흥미나 즐거움의 상실이 필수 증상이며 다음의 부가적 증상 즉 첫째, 체중의 감소나 체중의 증가, 거의 매일 나타나는 식욕의 감소 또는 증가, 둘째, 거의 매일 나타나는 불면이나 과다한 수면, 셋째, 거의 매일 나타나는 정신 운동성 초조나 지체, 넷째 거의 매일의 피로나 활력 상실, 다섯째 거의 매일 무가치감 또는 과도하거나 부적절한 죄책감의 느낌, 여섯째 거의 매일 나타나는 사고력이나 집중력의 감소 또는 우유부단함, 일곱째 반복되는 죽음에 대한 생각, 특정한 계획 없이 반복되는 자살 생각 또는 자살기도나 자살 수행에 대한 특정 계획, 이중 최소 4가지 이상의 증상을 경험한 경우로 정의하고 있고, 주요 우울장애는 한 번 이상의 주요 우울증 삽화로 특징지워진다. 그 외 증상의 경중, 순환성 및 조증의 발생 유무에 따라 기분부전장애, 양극성 장애 I, II, 순환성 장애 등으로 분류된다[2]. 또한 유발인자의 유무 또는 증상집단의 양상에 근거를 두고 반응성 우울증(reactive depression)과 내인성 우울증(endogenous depression)으로 구분하며, 우울증으로 인하여 인격기능이나 기타 인간으로서의 기능에 심한 장애가 일어나서 흔히 현실 평가능력을 상실하는 정도까지 될 때에는 정신병적 우울증이라 하고, 그 원인이 정신내적 갈등에 있거나 또는 확인할 수 있는 사건에 의한 경우, 그리고 현실 평가 능력이 건전할 때는 신경증적 우울증이라고도 한다[23].

우울증의 원인은 크게 생물학적 원인, 사회 심리학적 이론으로 대별되나 행동이론 인지이론 등도 제기된다. 생물학적 원인은 유전과 생화학적인 원인, 신경내분비학, 신경생리학, 신경면역학적 원인으로 다시 나뉠 수 있다. 이중 생화학적인 원인은 우울증일 때 뇌척수액 catecholamine 함량의 감소, norepinephrine의 비활성 대사물인 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) 및 dopamine의 비활성 대사물인 homovanillic acid(HVA)의 뇌척수액 및 소변내 함량이 감소한다는 점과, 최근 주목받고 있는 fluoxetine과 같은 selective serotonin reuptake inhibitors(SSRIs)의 항우울효과 및 우울증시 serotonin계의 여러기능 이상에 근거한 것이다[1,3].

우울증 치료제인 삼환계 항우울제나 선택적 세로토닌 재흡수 차단제는 물론이고 새로 개발된 약제인 세로토닌-노아드레날린 재흡수 차단제들은 모두 세로토닌의 재흡수를 담당하는 세로토닌 수송단백질에 작용하여 세로토닌 재흡수를 차단함으로써 항우울작용을 나타낸다[24]. 최근 약물연구는 박[25]은 선택적 세로토닌 재흡수 차단제나 삼환계 항우울제들의 세포내 칼슘에 대한 작용을 보고하였고, 김[26], 이[27], 한[28]은 setraline, venlafaxine, paroxetine의 효과에 대한 결과를 보고하였으며, 김[29]은 다양한 항우울제가 해마에서 phosphoCREB (cyclic adenosine 3′,5′-monophosphate response element binding protein)의 발현을 증가시킴을 보고하였다.

이와 같이 憂鬱症과 대비할 수 있는 韓醫學적인 용어는 鬱症으로, 초기에는 氣機가 不暢하여 나타나는 증후군을 의미하는 포괄적 개념이었으나 차츰 精神的인 증상의 개념으로 귀결되고 있다[8,30-32].

鬱의 개념은 ≪素問·至眞要大論≫[4]에서의 "諸氣臢鬱 皆屬於肺"라 하여 鬱을 처음으로 소개하였으며, ≪素問·六元正紀大論≫[4]에서는 "木鬱達之, 火鬱發之, 土鬱奪之, 金鬱泄之, 水鬱折之."라 하여 五氣와 결부시켜 나누었고, ≪素問·擧痛論≫[4]에서는 "五氣留而不行 故氣結矣"라 하였으며, ≪諸病源候論≫[5]에서는 "結氣病者, 憂思所生也, 心有所存, 神有所止, 氣留而不行, 故結於內. 養生方云, 哭泣悲來新哭訖不用卽食, 久成氣病, 其湯熨

針石, 別有正方, 補養宣導, 今附於後."라 하였고, ≪醫學正傳≫[6]에서는 "七情之抑遏"라 하였다. 이러한 개념은 후대로 갈수록 정신적인 개념의 의미가 커져 우울증과의 관련성이 깊어지는데, 明代의 張介賓[7]은 怒鬱, 思鬱, 憂鬱 등의 情志之鬱이라는 개념을 설정하여 憂鬱症을 "鬱症"의 범주로 귀결시켰으며, 최근에는 黃 등[8]이 억압되고 침울한 정신상태로 인하여 모든 생리기능이 침체되는 현상이니, 발산시킬 수 없는 욕구불만이나 지속되는 우울, 지나친 사려나 비탄 등이 원인이 되는 수가 많다고 한 바와 같이 우울증을 울증으로 해석하고 있다.

鬱證의 원인에 대해 劉[33]는 鬱이 火에서 發할 수 있음을 말하였고, 沈[34], 張[35], 何[36]는 六淫七情을, 朱[37]는 七情, 寒熱, 九氣, 雨濕, 酒漿을 말하였고, 葉[38]은 情志의 鬱結로 肝, 心, 脾의 기능이 失調되어 다양한 증후가 발생한다 하였는데, 後代로 가면서 情志所因이 강조되고 있음을 알 수 있다. 鬱證의 증상에 대해 朱[37,39]와 許[40]는 氣鬱, 血鬱, 食鬱, 痰鬱, 熱鬱, 濕鬱로 나누어 각각의 증상을 말하였으며, 徐[41]와 林[42]은 情志와 臟腑氣血로 구분하여 설명하였고, 張[43]은 虛症과 實症으로 나누어 설명하였다. 鬱證의 경과에 대해서는 張[44]은 鬱症의 초기에는 인체가 實하여 氣滯와 痰滯, 食滯, 血瘀 등이 함께 發病하여 대부분 실증을 보이나, 시간이 경과하면 脾가 상하고 血氣가 耗損되어 虛證으로 변하게 된다고 하였으며, 呂[30]는 鬱證을 氣鬱型과 血虛型으로 나누어 辨證施治하였는데, 氣鬱型은 肝氣鬱結하여 腦神이 손상된 것으로 精神抑鬱, 胸脇脹痛, 心煩意亂 등이 나타나며, 血虛型은 병기가 길어져서 발하는 경우로 心脾兩虛하여 不安, 失眠, 多思한다고 하였다. 이것은 현대 中醫學에서부터 나타나는 것으로, 心, 肝, 脾의 三臟에 의한 고찰의 결과로 인식할 수 있다.

본 연구에서는 임상에서 脾虛로 인한 攝血不能의 증상에 다용되는 壽脾煎을 활용하여 抗憂鬱 효과를 실험하였다. 壽脾煎은 明代의 張介賓에 의해 창안된 처방으로 ≪景岳全書·新方八陣≫[7]의 攝營煎으로 불리며, 歸脾湯의 變方이라고 하였다. "凡憂思鬱怒積勞, 及誤用攻伐等藥, 犯損脾陰, 以致中氣虧陷, 神魂不寧 大便脫血不止, 或婦人無火崩淋等證, 凡兼嘔惡, 尤爲危候, 速宜用此, 單救脾氣, 則統攝固而血自歸源" 라 하였고, 壽脾煎의 構成藥物의 效能을 보면, 白朮은 性味가 溫無毒하고 苦甘하여, 補脾, 益胃, 燥濕, 和中하는 效能이 있으며[45], 當歸는 性味가 溫 無毒하고 甘辛하여 補血和血, 調經止痛, 潤燥滑腸하는 效能이 있고[45], 山藥은 性味가 溫 無毒하고 甘하여 健脾, 補肺, 固腎, 益精하는 效能이 있으며[48], 人蔘은 性味는 微溫 無毒하고 甘微苦하여 大補元氣, 固脫生津, 安神하는 效能이 있고[45], 酸棗仁은 性味가 溫 無毒하고 甘하여 補脾和胃, 益氣生津, 調營衛, 解藥毒하는 效能이 있으며[45], 炙甘草는 性味는 平無毒하고 甘하여 和中緩急, 潤肺, 解毒, 調和諸藥하는 效能이 있고[45], 乾薑炮는 性味는 熱 無毒하고 辛하여 溫中逐寒, 回陽通脈하는 效能이 있으며[45], 遠志는 性味는 微溫 無毒하고 苦辛하여 寧心安神, 祛痰利竅, 消散癰腫하는 效能이 있고[45], 蓮子肉은 性味는 平 無毒하고 甘澁하여 補脾止瀉, 益腎澁精, 養心安神하는 效能이 있다[45].

憂鬱症에 대한 한약물의 연구로는 李[13]와 李[14]의 分心氣飮의 투여, 조[15]와 車[16]의 歸脾溫膽湯의 투여, 林[17]과 지[18]의 補血安神湯 투여 등이 있는데, 대부분 CMS로 인한 자당섭취량의 회복과 수동적 회피실험에서의 차이를 보고하는 정도이다. 이외에도 安心溫膽湯, 加味溫膽湯, 歸脾湯 및 二神交濟丹이 스트레스 모델의 뇌내 monoamine 함량을 전반적으로 상승시켰다고 보고[46,47]된 바 있고, 항우울과 관련된 효소인 MAO의 활성을 2종의 方劑에 대하여 고찰[48]한 바 있다. 또한 人蔘의 항스트레스 효과와 serotonin의 뇌내 함량과의 상관관계가 보고[49,50]된 바 있으며 최근 人蔘의 항우울효과에 관한 보고[51]도 있었다.

수비전의 물추출물과 메탄올추출물을 대상으로 한 꼬리현수시험(tail suspension test)에서는 물추출물 500mg/kg 투여시 부동시간이 51.3초로 억제효과가 전혀 없었으며 추출물 1g/kg 투여시에는 부동시간이 46.8초로 대조군에 비해 7.5%의 약한 억제효과를 나타내었다. 양성대조 약물인 amitriptyline은 1mg/kg 투여시에는 대조군에 비해 부동시간을 38.5% 감소시켰다(Fig. 1). 그러나 메탄올 추출물은 다소 효과가 있었는데 대조군의 경우 부동시간이 50.6초인데 비해 메탄올 추출물

500mg/kg 투여시 부동시간이 34.7초로 31.4%의 억제효과를 나타내었으나 유의성은 없었다. 추출물 1g/kg 투여시에는 부동시간이 33.4초로 대조군에 비해 34%의 유의한 억제효과($p<0.05$)를 보여 용량의존적인 효과를 나타내었다. 양성대조약물인 amitriptyline은 1mg/kg 투여시에는 대조군에 비해 38.5% 감소됨으로서 추출물 보다 항우울효과가 더 우수하였다(Fig. 2).

이상의 결과를 보면, 메탄올 추출물이 물추출물보다 본 시험방법에 의한 항우울효과 비교에서 더 우수한 것으로 나타났다.

다음으로 Hot plate test를 실시하였다. 실험동물을 뜨거운 hot plate 위에 올려놓으면 척수상부(supraspinal)의 동통회로에 영향을 미쳐 jump를 하거나 뒷다리를 긁게 되는데, 우울증이 억제되면 jump 하는 시간이 늘어나게 된다. 대조군의 jump 시간은 6.4초인데 비해 물추출물은 용량에 비례하여 효과가 유의적으로 증가하였다. 즉, 500mg/kg 투여시 14.2초로 대조군에 비해 122% 증가 ($p<0.05$)하였으며 1g/kg 투여시에는 jump 시간이 18.0초로서 대조군에 비해 181% 효과가 증가($p<0.05$)하여 물추출물의 항우울효과가 우수함을 알 수 있었다(Fig. 3).

메탄올 추출물은 물추출물보다 효과가 더 우수하였는데 대조군의 jump 시간이 6.4초인데 비해 메탄올 추출물은 용량에 비례하여 효과가 증가하였다. 즉, 500mg/kg 투여시 19.0초로 대조군에 비해 197% 정도 유의적($p<0.05$)으로 증가하였으며 1g/kg 투여시에는 jump 시간이 22.8초로서 대조군에 비해 효과가 256%로 유의적으로($p<0.05$) 증가하였다(Fig. 4).

이상의 결과를 보면, 본 시험에서는 메탄올 추출물이 물추출물보다 항우울효과가 보다 우수함을 알 수 있다.

Reserpine-유도 저체온증 억제효과에서는 물추출물이 reserpine에 의해 유도된 체온저하를 억제하였다. 모든 군에서 약물투여후 2시간 까지는 체온변화가 없었으며 2시간 후부터는 각 군이 다른 체온변화를 보여주었다(Fig. 5). 먼저, 정상쥐는 시간이 경과해도 체온변화가 거의 없었으나 reserpine 투여군(대조군)은 6시간후에는 24.1℃까지 떨어졌으며 추출물 투여군은 시간이 지속됨에 따라 용량의존적으로 대조군에 비해 체온하강을 억제시켰다. 즉, 6시간 후의 결과를 비교해 보면, 추출물 500mg/kg 투여시는 대조군보다 2.3℃ 증가하여 9.5%의 증가율을, 1g/kg 투여시는 4.4℃ 증가함으로서 18.3%의 증가율을 보여 체온하강 억제효과가 우수함을 알 수 있었다.

메탄올 추출물의 억제효과는 물추출물과 용량에 따라 다른 양상을 보여주었다. 모든 군에서 약물투여후 2시간 까지는 체온변화가 없었으며 2시간 후부터는 각 군이 다른 체온변화를 보여주었다(Fig. 6). 먼저, 정상쥐는 시간이 경과해도 체온변화가 거의 없었으나 reserpine 투여군(대조군)은 6시간후에는 24.1℃까지 떨어졌으며 추출물 투여군은 시간이 지속됨에 따라 용량의존적으로 대조군에 비해 체온하강을 억제시켰다. 즉, 6시간 후의 결과를 비교해 보면, 추출물 500mg/kg 투여시는 대조군보다 2.0℃ 증가하여 8.3%의 증가율을, 그리고 1g/kg 투여시는 4.9℃ 증가하여 20.3%의 증가율을 나타내어 체온하강을 효과적으로 억제함을 알 수 있었다.

이상의 결과를 비교해 보면, 메탄올 추출물은 물추출물에 비해 저용량에서는 효과가 적었으나 고용량에서는 효과가 좀 더 많았다.

세포내의 mitochondria 외막에 존재하여 serotonin 등의 신경전달물질을 분해하는 monoamine oxidase(MAO)의 효소활성을 壽脾煎의 물추출물을 용량별로 투여한 흰쥐의 뇌조직을 대상으로 측정하였다. 그 결과, 추출물 500mg/kg 투여시는 활성이 62.9%로 실제 억제효과는 37.1% 정도였으며 1g/kg 투여시에도 60.6%로서 억제율이 39.4%로 나타나 추출물의 효소활성 억제효과가 비교적 우수하였다(Fig. 7). 이러한 효과는 양성대조약물인 amitriptyline 보다도 더 강하였다.

그러나 메탄올 추출물은 500mg/kg 투여시는 활성이 90.9%로 실제 억제효과가 10% 미만이었으며 1g/kg 투여시에도 억제효과가 미약하여 물추출물보다 효과가 훨씬 약하게 나타났다(Fig. 8). 그러나 이러한 효과는 양성대조약물인 amitriptyline과 거의 비슷한 수준이었다.

V 結 論

壽脾煎의 항우울효과를 검증하기 위하여 물추출물과 메탄올 추출물을 대상으로 꼬리현수법 및 Hot plate test에 의한 항우울효과, reserpine-유도 저체온증 억제효과 및 신경전달물질 분해효소의 억제효과를 투여용량을 달리하여 검토한 결과, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 꼬리현수시험시의 항우울효과에서는 물추출물은 용량을 증가시켜도 효과가 없었으나 메탄올 추출물은 대조군에 비해 500mg/kg에서는 31.4%, 1g/kg 투여시에는 34%의 억제효과를 나타내었는데 이 효과는 양성대조약물과 비슷한 수준이었다.
2. Hot plate test에서는 두가지 추출물 모두 용량의존적으로 효과가 좋았는데 메탄올 추출물이 보다 우수하여 대조군에 비해 500mg/kg 투여시 약 2배, 1g/kg 투여시 약 2.5배의 항우울효과를 보였다.
3. Reserpine-유도 저체온증 억제효과에서는 두가지 추출물이 모두 용량의존적으로 효과가 있었으며 투여 6시간후의 결과를 비교해 보면, 메탄올 추출물은 물추출물에 비해 저용량에서는 효과가 적었으나 고용량에서는 효과가 좀 더 많았다.
4. 뇌조직중의 신경전달물질 분해효소인 mono amine oxidase 억제활성에서는 물추출물이 메탄올 추출물보다 효과가 좋았는데 물추출물 500mg/kg 투여시는 효소활성 억제효과는 37.1% 정도였으며 1g/kg 투여시에는 억제율이 39.4% 로 나타났으며 이 효과는 양성대조약물인 amitriptyline 보다도 더 강하였다.

이상의 연구결과, 壽脾煎은 실험동물모델에서 항우울효과를 보였으며 뇌중 신경전달물질 분해효소를 효과적으로 억제하였으므로 우울증 억제에 유효한 처방으로 사료된다.

參 考 文 獻

1. 민성길 : 최신정신의학, 서울, 일조각, 1998, pp.199-219.
2. 이근후 : 정신장애의 진단 및 통계편람 제4판(DSM-IV), 서울, 하나출판사, 1995, pp.419-433.
3. 이정균 : 정신의학, 서울, 일조각, 1996, pp. 215-231.
4. 洪元植 : 精校黃帝內經素問, 서울, 東洋醫學硏究院, 1981, p.146, 277, 282, pp.288-289, 303.
5. 巢元方 : 諸病源候論, 北京, 人民衛生出版社, 1982, p.76.
6. 虞摶 : 醫學正傳, 北京, 人民衛生出版社, 1981, p.85.
7. 張介賓 著 : 景岳全書, 北京, 人民衛生出版社, 1997, p.1172, 1173, 1174, 1190, 1208, 1218, 1219, 1273, pp.437-445.
8. 황의완 김지혁 : 동의정신의학, 서울, 현대의학서적사, 1992, pp.608-611.
9. Mass, J.W., Fawcett, J.A., Dekirmenjian, H.: 3-Methoxy-4-hydroxyphe- nylglycol(MHPG) excretion in depressive states. Arch. Gen. Psychiatry, 1968:19, 129-134.
10. Goodwin, F.K., Rubovits, R., Jimerson, D.C. : 5-HT and norepinephrine "subgroups" in depression: Metabolites findings and clinical pharmacological correlation. Sci. Proc. Am. Psychiatr. Assoc. 1977:130, 108-131.
11. Liu, S.Y. : The relation of age to the learning ablity of the white rat. J Comparative Psychology, 1928:8, 75-85.
12. 尹道埈 : 정신의학에서 행동모형(I): 우울증과 불안, 생물정신의학 Vol.2, No.2, 1995:49-56,.
13. 李升基 : 憂鬱症誘發 白鼠에 대한 分心氣飮의 亢憂鬱效果, 慶熙大學校 大學院, 2000.
14. 李姓恩 : Chronic Mild Stress로 유발된 憂鬱症 모델 흰쥐에 대한 分心氣飮의

實驗的 硏究, 慶熙大學校 大學院, 2000.
15. 조충훈, 김종우, 황의완, 성형제, 김현택, 곽소영 : 歸脾溫膽湯의 Chronic Mild stress로 유발된 憂鬱症 모델 흰쥐에 대한 실험적 연구, 스트레스 연구. 2000:8, 9-16.
16. 車倫周 : 憂鬱症 모델 흰쥐에 대한 歸脾溫膽湯의 實驗的 硏究, 慶熙大學校 大學院, 2000.
17. 林承萬 : Chronic Mild Stress로 유발된 우울증 모델 흰쥐에 대한 補血安神湯의 실험적 연구, 慶熙大學校 大學院, 2001.
18. 지상은, 김종우, 황의완, 김현택, 곽소영, 김민정 : 憂鬱症誘發 흰쥐에 대한 補血安神湯의 亢憂鬱效果, 스트레스연구, 2001:9, 15-32,.
19. 李貞雅 :Chronic Mild Stress로 誘發된 憂鬱症 모델 흰쥐에 대한 歸脾湯의 實驗的 硏究, 慶熙大學校 大學院, 2001.
20. Steru, L., Chermat, R., Thierry, B., Simon, P. : The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice. Psychophar- macology, 1985:85, 367-370.
21. Suh, H.H., Tseng, L.F. : Intrathecal β-funaltrexamine antagonizes intracerebrovent ricular β-endorphin but morphine-induced analgesiain mice. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1988:245, 587-593,
22. Tabor, C.W., Tabor, H., Rosenthal, S.M. : Purification of amine oxidase J. Biol. Chem. 1964:208, 645-661,
23. 이병윤 : 정신의학사전, 서울, 일조각, 1990:305.
24. Amara, S,, Kuhar, M.J. : Neurotransmitter transporters : Recent progress. Ann. Rev. Neurosci. 1993:16, 73-93.
25. 박기창, 공인덕, 정해숙, 박규상, 한준규, 이중우, 백인호 : PC12 세포에서 Sertraline을 위시한 항우울제에 의한 칼슘길항 유사효과, 신경정신의학, 1998:37, 548-561.
26. 김창윤, 김성윤, 홍진표, 이철, 황은유, 한오수 : 백서 뇌에서 선택적 세로토닌 재흡수 차단제인 Sertraline이 Serotonin Transporter mRNA의 조절에 미치는 영향, 신경정신의학, 1999:38, 1071-1076.
27. 이민수, 남종원, 강성민, 연병길, 오병훈, 이철, 정인과, 채정민, 백인호 : 주요 우울증에 대한 벤라팍신의 효과 및 안정성, 신경정신의학, 2000:39, 1150-1160.
28. 한평주, 백영석, 오상우, 전현택, 김지영 : 우울증상을 수반한 만성 정신분열병 입원화자에서의 Paroxetine 효과, 신경정신의학, 2000:39, 774-786.
29. 김소양, 한진희, 이창욱, 백인호 : 항우울제 장기 투여에 의한 흰쥐 해마에서 Phospho CREB의 발현증가, 신경정신의학, 1998:37, 992-998.
30. 呂光營 : 中醫腦病證治, 北京, 科學技術文獻出版社, 1991, pp.72-81,
31. 王琦 外 編 : 黃帝內經素問今釋, 서울, 成輔社, 1983, p.382, 439.
32. 李 梴 : 醫學入門, 南昌, 江西科學技術出版社, 1988, pp.734-736.
33. 劉河間 : 素問玄機原病式, 沈陽, 遼寧科學技術出版社, 1999, pp.9-15.
34. 沈金鰲 : 沈氏尊生書, 台北, 自由出版社, 1979, pp.62-64.
35. 張明淮 : 心-腦-神志病辨證論治, 서울, 의성당, 1988, pp.69-74.
36. 何夢瑤 : 醫碥, 上海, 上海科學技術出版社, 1982, pp.113-115.
37. 朱震亨 : 丹溪心法附餘, 서울, 大星文化社, 1982, pp.515-518.
38. 葉天士 : 臨證指南醫案, 台北, 新文豊出版公司, 1990, pp.405-406.
39. 朱震亨 : 丹溪醫集, 北京, 人民衛生出版社, 1993, pp.344-345.
40. 許 浚 : 東醫寶鑑, 서울, 남산당, 1976, p.92.
41. 徐春甫 : 古今醫統, 台北, 薪文豊出判公司, 1976, pp.2175-2190,.
42. 林佩琴 : 類證治裁, 北京, 中國中醫藥出版社, 1997, pp.195-197.

43. 張 瑞 : 張氏醫統, 上海, 上海科學技術出版社. 1990, pp.105-107.
44. 張伯臾 : 中醫內科學, 北京, 人民衛生出版社, 1988, pp.5-7, 238-246.
45. 전국한의과대학본초학교수 공편저 : 본초학, 서울, 영림사, 1995, pp.334, 493, 496, 531, 536, 537, 540, 623.
46. 呂光榮. 中醫腦病證治. 北京, 科學技術文獻出版社. 1991:72-81.
47. 李耀東, 周秀芬. 中醫精神科. 北京, 中醫古籍出版社. 1998:110-3.
48. 김성호, 황선미, 정대규 : 安心溫膽湯과 加味溫膽湯이 寒冷·遊泳 스트레스 생쥐의 腦 부위별 monoamine 함량에 미치는 영향. 동의신경정신과학회지, 2001:12, 97-110.
49. 조광훈, 김연섭, 정대규. 歸脾湯과 二神交濟丹이 구속 스트레스 생쥐의 腦 부위별 monoamine 함량에 미치는 영향. 동의신경정신과학회지 2001:12, 111-122.
50. 김영호, 이상선, 배기환, 김학성, 이명구. 수종의 생약추출물이 monoamine oxidase 활성에 미치는 영향 (제1보). 생약학회지 1998:29, 271-276,.
51. 김인재. 인삼과 향부자의 항우울효과에 관한 실험적 연구. 동신대학교 대학원. 2003.