동의신경정신과 학회지
J. of Oriental Neuropsychiatry
Vol. 18. No. 1, 2007

淸心溫膽湯의 항우울 효과에 대한 실험적 연구

박진석, 이인, 정윤관, 김근우, 구병수
동국대학교 한의과대학 신경정신과학교실

Experimental Study on the Antidepressant Effect of Cheongsimondam-tang

Jin-Seuk Park, Ihn Lee, Yun-Gwan Jung, Geun-Woo Kim, Byung-Soo Koo
Dept. of Neuropsychiatry, College of Oriental Medicine, Dongguk University

Abstract

Objective : The purpose of this study was to investigate the protective effects of Cheongsimondam-tang(COT) on the animal model of depression induced immobilization stress.

Method

1) Male rats were used for this experiment. The subject were divided into 4 groups(1. normal 2. saline solution administered during immobilization stress treatment 3. COT of 100mg/kg administered 4. COT of 400mg/kg administered).
2) Immobilization stress was treated for 1 hours on day. During 2 days of immobilization stress treatment, they were executed forced swimming test, passive avoidance test, elevated plus maze test. Corticosterone in blood were measured.

Results

1) In EPM test, stress group showed significantly increased anxiety, COT groups showed significantly decreased anxiety.
2) In forced swimming test, COT groups did not show significantly decreased immobilization.
3) In passive avoidance test, stress group showed significantly decreased learning execution, COT groups showed significantly increased learning execution.
4) Stress group showed significantly increase in serum level of corticosterone, COT of 400mg/kg group showed significantly decreased serum level of corticosterone.

Conclusion : These results suggest that Cheongsimondam-tang(COT) is effective in the treatment of depression.

Key Words : Cheongsimondam-tang, Depression, Immobilization stress.

투고일 : 2/13 수정일 : 3/9 채택일 : 3/13
교신저자 : 김근우, 경기도 성남시 분당구 수내동 87-1번지 동국대학교 분당한방병원 신경정신과
Tel: 031-710-3740, Fax: 031-710-3780, E-Mail: kgwoo86@hanmail.net

Ⅰ. 서 론

우울증이란 우울한 기분, 흥미상실, 피로감의 증가, 집중력과 주의력의 감소, 자존심과 자신감의 감소, 죄의식과 쓸모없다는 느낌, 체중감소, 식욕감퇴, 수면 장애, 자해나 자살행위 등 가벼운 신체적 증상으로부터 정신병적 증상에 이르기까지 다양한 증상을 포함하는 정서장애이다. 우울증은 자주 재발하여 만성화될 경우 본인뿐만 아니라 주위가족들의 삶까지 커다란 영향을 주는 심각한 질환이다[1].

서양의학에서 우울증을 일으키는 원인은 사회심리학적, 생리학적, 유전적 요인 등 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[2,3].

현재 사용되고 있는 우울증 치료 약물은 주로 serotonin 수용체 감소제, serotonin 재흡수 저해제, serotonin 방출제 등이며 이들은 구갈, 발한, 변비, 피로감, 시야흐림 등의 부작용을 나타내고 빈맥, 배뇨곤란, 현기증을 보이기도 하는 등의 문제점이 있어[4,5] 한약을 이용한 새로운 우울증 예방 및 치료제의 개발이 필요하다.

우울증과 대비할 수 있는 韓醫學적인 용어는 鬱證으로, 鬱의 개념은 《素問·至眞要大論》[6]에서의 "諸氣臌鬱 皆屬於肺"라 하여 鬱을 처음으로 소개하였으며, 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 우울증을 "鬱證"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.

한약을 이용한 항우울 효과에 대한 실험적 연구 중 복합처방을 이용한 연구는 歸脾湯[9], 歸脾溫膽湯[10], 分心氣飮[11], 補血安神湯[12], 天王補心丹[13], 壽脾煎[14], 七福飮[15], 三精丸[16] 등이 있었다.

溫膽湯은 唐代 孫思邈의 《備急千金要方》[17]에 大病後虛煩不得眠을 치료한다고 최초로 기재 된 처방으로, 二陳湯에 枳實과 竹茹를 가미한 처방이다. 理氣化痰, 淸膽和胃 하는 효능으로 膽胃의 不和로 痰熱이 內擾하여 虛煩不眠하고 嘔吐呃逆, 驚悸不眠, 癲癎 증상을 치료한다[18]. 본 실험에서 사용한 淸心溫膽湯은 《晴崗醫鑑》[19]에 수록 된 처방으로 溫膽湯에 香附子, 白朮, 黃芩(酒炒)을 加한 것이고, 心膽虛怯으로 七情痰火가 胸中에 壅結하여 怔忡, 心悸, 惡嘔, 不寧한 데 쓰인다.

溫膽湯과 그 加減方을 사용한 실험적 연구로는 항고지혈 작용 효과[20], 심리생리적 안정과 뇌세포 및 심장세포 보호 효과[21], 인간유래 혈관내피세포주(ECV 304)와 혈소판, 혈장 및 L-NAME 유도 고혈압 백서에게 미치는 영향[22], 면역조절효과[23], 寒冷·遊泳 스트레스 생쥐의 뇌부위별 Monoamine 함량에 미치는 영향[24], 스트레스로 유발된 백서의 위장관 손상에 미치는 영향[25], 뇌조직 산화작용에 미치는 영향[26], 심장 Na-Ka-ATPase 활성에 미치는 영향[27], 항경련 작용 효과[28], 家兎의 심혈관계에 미치는 영향[29], 심장기능에 미치는 효과[30], 비만과 스트레스에 미치는 영향[31], 수면시간에 미치는 영향[32] 등이 있었으나, 淸心溫膽湯의 항우울 효과에 관한 보고는 없었다.

이에 저자는 淸心溫膽湯의 항우울 효과를 검증하기 위하여 우울증 유발 白鼠를 대상으로

Elevated plus maze(EPM) 검사와 강제수영검사(Forced swimming test : FST), 수동회피검사(Passive avoidance test)를 시행하고, 혈중 Corticosterone을 측정하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

Ⅱ. 실 험

1. 動物

생후 8주된 200-250g의 Sprague-Dawley계 수컷 白鼠((주)삼육, 한국)를 일주일 동안 실험실 내 사육실 조건에 적응하도록 하면서, 동시에 핸들링(handling) 절차를 통해 실험자와의 접촉에 익숙해지도록 하였다. 쥐들은 일부 스트레스 절차를 제외하고는 3-4마리씩 사육상자에서 지내도록 하였다. 사육실의 온도는 21±2℃, 습도는 40~50%로 유지하였고, 사육실 내 환풍기와 공기정화기를 항시 가동시켰다. 밤과 낮의 주기는 12시간:12시간이 되도록 하되, 야행성인 쥐의 습성을 고려하여, 주로 실험이 진행되는 낮 시간이 밤주기에 해당되도록 조정하였다. 실험절차에 따라 예외는 있으나, 그 외의 경우에는 물과 먹이를 마음대로 먹을 수 있게 공급해 주었다.

2. 方法

1) 檢液의 調製

실험에 사용한 약재는 동국대학교 한방병원에서 구입한 것을 정선하여 사용하였으며, 80% 메탄올 용액을 가하여 추출하였다. 여과지로 여과한 후 얻어진 여액을 45℃에서 농축하여 농축물을 동결건조하여 분말상태로 취득하였으며, 수득률은 10.88%였다. 약재조성은 《晴崗醫鑑》[19]에 준하였다 (Table I.). 본 실험에 사용한 검액은 연구기간 동안 냉장보관 하였다.

2) 檢液의 投與

멸균한 rat용 철제 경구주입기(직경 1.5×70㎜, 명진사, 서울)를 사용하여 제조된 검액 100㎎/㎏, 400㎎/㎏을 각 개체의 측정된 체중에 따라 투여량을 환산하여 경구 투여하였다.

Table I. Prescription of Cheongsimondam-tang (COT)

Herbs	Pharmacognosy Name	Dose(g)
香附子	Rhizoma Cyperi	10.0
陳皮	Cortex Fraxini	6.0
半夏(薑製)	Rhizoma Pinelliae (ginger processing)	6.0
茯苓	Poria	4.0
白朮	Rhizoma Atractylodis Macrocephalae	4.0
枳實	Fructus Aurantii Immaturus	4.0
竹茹	Caulis Bambusae in Taeniam	4.0
生薑	Rhizoma Zingiberis Recens	3.0
黃芩(酒炒)	Radix Scutellariae (to stir-bike with wine)	2.0
甘草	Radix Glycyrrhizae	2.0
大棗	Fructus Jujubae	2.0
	Total Amount	47.0

3) 불안에 대한 효과 - Elevated plus maze 검사

실험군은 정상군(Normal, n=7), 약물 100㎎/㎏(Sample A+Stress, n=7), 400㎎/㎏(Sample B+Stress, n=7) 투여군과 대조군(SAL+Stress, n=7)으로 구성되었으며 대조군은 약물대신 식염수 1 ㏄를 투여하였다.

스트레스절차는 전형적인-신체부동스트레스를 이용하였다. 스트레스 유발 방법은 비닐구속을 이용하였는데, 구속비닐은 삼각뿔 모양

이며 실험용 쥐의 머리가 삼각뿔 방향으로 향하게 하여 투입시킨 후 꼬리만 밖으로 나오게 한 뒤 테이프로 고정시켰으며 삼각뿔 쪽 비닐은 호흡이 가능할 정도만 개봉하였다. 스트레스유발 1시간 전에 약물을 투여하였으며, 스트레스를 제시한 후 EPM 검사[33]를 실시하였다.

실험장치는 검정색 아크릴로 제작된 십자가 모양의 틀을 만든 후 틀의 양팔에는 벽을 세우고 다른 틀의 양팔에는 열려있게 한다. 통로는 지상에서 60㎝ 떨어진 위치에 조정하여 사용하였다. 동물을 미로의 중앙에 가볍게 올려놓고 열린 통로로 머리를 밖으로 향하게 한 다음 미로를 자유롭게 탐색하도록 하였다 .

스트레스를 받은 실험동물은 불안 반응이 증가하여 닫힌 통로에 머문 시간과 출입 횟수가 증가하는 반응을 보이는데, 5분간 관찰하여 출입회수와 머문 시간을 관찰하였다. 출입횟수는 활동량지표로, 머문 시간은 불안반응의 척도로 사용 되었다.

4) 우울에 대한 효과 - 강제수영검사

실험군은 약물 100㎎/㎏(Sample A+Stress, n=5), 400㎎/㎏(Sample B+Stress, n=5) 투여군과 대조군(SAL+Stress, n=5)으로 구성되었으며 대조군은 약물대신 식염수 1 ㏄를 동일한 방법으로 투여하였다. 이 검사는 Porsolt et al.[34]가 서술한 방법을 근거로 하였다. 높이 40㎝, 직경 20㎝ 되는 수조에 온도 25℃의 물을 20 ㎝ 높이로 채워 넣었다. 시행1 일째 쥐를 각각 한 마리씩 수조에 넣고 15분간 강제 수영시켜 절망상태에 빠지게 한 후 대조군(Control)은 스트레스 직후 생리식염수(Saline)를, 실험군은 stress 직후 각 약물을 ㎏당1 ㏄의 농도로 생리식염수(Saline)에 용해하여 구강 투여하였다. 약물 투여는 다음날 강제수영검사 시행 24시간 전, 5시간 전, 1시간 전에 투여되었다[34,35]. 시행 2일째 다시 수조에 빠뜨려 5분 동안 대조군과 약물 투여군의 행동적 차이를 관찰하여 전형적인 부동상태(Immobility)를 조사하였다. 부동상태(Immobility)는 쥐가 물위로 머리만 유지한 채 물위에 떠 있기 위한 최소한 움직임 상태의 시간을 측정하였다.

5) 학습 및 기억에 대한 효과

① 스트레스 유발

실험군은 약물 100㎎/㎏(Sample A+Stress, n=5), 400㎎/㎏(Sample B+Stress, n=5) 투여군과 대조군(SAL+Stress, n=5), 정상군(n=5)으로 구성되었으며 정상군은 스트레스처치를 받지 않았으며, 대조군은 약물대신 식염수1 ㏄를 동일한 방법으로 투여하였다.

스트레스 유발 방법은 비닐구속, 팔다리구속 그리고 구속상자를 이용한 구속 등이 있지만 기존 실험에서 가장 효과적인 방법인 비닐에 구속된 상태에서 22℃의 온도의 물에 담그는 방법(Immobilized and cold stress)을 이용하였다. 구속비닐은 삼각뿔 모양이며 실험용 쥐의 머리가 삼각뿔 방향으로 향하게 하여 투입시킨 후 꼬리만 밖으로 나오게 한 뒤 테이프로 고정시켰으며 삼각뿔 쪽 비닐은 호흡이 가능할 정도만 개봉하였다. 실험동물을 22℃의 온도의 물에 담근 채 1시간동안 스트레스를 가하였다. 스트레스유발 1시간 전에 약물을 투여하였으며, 스트레스를 제시한 후 학습 및 기억검사를 실시하였다.

② 수동회피검사

실험장치는 전기충격발생기와 회피상자로 구성되어 있다. 회피상자는 검은 아크릴로 만들어진 어두운 상자(30×30×30㎝)이고, 바닥에는 알미늄 막대가 일정한 간격으로 깔려 있어서 이를 통해 동물의 발바닥에 전기충격을 가할 수 있다. 상자의 전면 바깥벽에는 한 마리의 동물을 올려놓을 수 있는 크기(5×15㎝)의 난간이 설치되어 있으며, 난간 위쪽 45 ㎝ 지점에는

할로겐 전구(AC12V-50W)가 설치되어 있다. 난간과 회피상자 사이에는 작은 문(5×5㎝)이 장치되어 있고, 동물에게 전기충격을 가하는 장치는 Coulbourn사(미국)에서 생산한 scrambler shock generator를 사용하였다.

실험절차는 먼저 상자 바깥에 설치되어 있는 난간에 동물을 머리가 바깥을 향하게 올려놓는 동시에 상자로 통하는 문을 연다. 문이 열리자마자 난간 위 45㎝ 지점에 설치된 조명장치를 통해 50W의 불빛을 동물에게 비춘다.

장치는 바닥에서 60 ㎝되는 곳에 설치되어 있어서 난간 위의 동물은 혐오 상황에 노출된다. 난간 위의 조명은 밝은 것을 싫어하는 실험동물에게 혐오감을 증가시키는 역할을 한다. 이런 조건에서 동물은 밝은 곳을 피해 어두운 상자로 들어가는 회피반응을 보인다. 동물이 상자로 들어가면 10초간의 시행간격을 두었다가 두 번째 시행을 실시하였다.

이런 시행이 3회 반복되고, 3번째 시행에서는 동물이 어두운 상자로 들어가는 순간 상자의 바닥에 깔려있는 알미늄 격자를 통해 전기충격(0.4㎃, 5초)이 제시되었다. 4발이 모두 상자 안으로 들어가는 경우에만 반응을 한 것으로 간주하고 이것으로 훈련시행을 종료하였다. 24시간이 지난 다음날 동일한 절차를 사용하여 기억 검사시행(retention test)을 실시하였다. 검사시행에서는 동물이 상자로 들어가면 전기충격이 제시되지 않고 바로 시행이 종료되었다. 훈련시행과 검사시행 모두에서 동물이 혐오 상황인 난간에서 어두운 상자로 들어가는데 소요된 반응잠재기(response latency)가 훈련 또는 기억성적으로 측정되었다. 동물이 싫어하는 밝은 곳에서 어두운 곳으로 들어갔을 때 전기충격을 경험한 기억을 잘 형성하면 기억 검사시행에서는 어두운 곳으로 들어가지 않고 밝은 곳에서 오래 머물게 되므로 반응잠재기가 바로 기억성적이 된다.

6) 실험동물의 채혈 및 Corticosterone 측정

실험기간 완료 후 pentobarbital(0.1㎖/kg)을 복강 주사하여 마취시킨 다음 복대정맥으로부터 혈액을 채취하여 혈청을 분리하며 분석까지 -70°C에 보관한다.

채취한 혈액을 4°C centrifuge에서 4,000rpm으로 15분간 원심 분리하여 얻은 50 ㎕의 plasma를 test tube에 옮기고 5㎖의 Methylene Chloride를 가하고 cap으로 완전히 닫는다. tube를 살살 흔들어 혼합시킨 후 10분간 실온에 방치한 다음 다른 tube에 옮긴다.

혈액에서 분리 보관하여둔 혈청에서 Cort Kit를 이용하여 정량화 한다.

7) 통계 처리

모든 측정값은 평균값±표준오차(mean±S.E.M)로 표시하였고, 각 실험군간의 통계학적 분석은 Window용 SPSS를 이용하였다. 각 군간 측정치의 비교는 일원분산분석을 시행하였으며, 사후검증은 Tukey test를 통해 검증하였다. 전체 실험의 통계적인 유의성은 신뢰구간 $p<0.05$ 에서 의미를 부여하였다.

Ⅲ. 성 적

1. Elevated plus maze 검사 결과

대조군은 정상군에 비해 open arm에 머무른 시간은 감소하였고, close arm 에 머무른 시간이 증가하였으며($p<0.05$), 약물 투여 후 저농도와 고농도군에서 각각 불안반응 억제 효과가 현저하게 발견되었다(100㎎/kg 투여군, $p<0.05$; 400㎎/kg 투여군, $p<0.01$) (Table Ⅱ, Fig. 1).

Table II. Effect of COT on Latency of Open and Close Arm in EPM.

EPM	Open arm (Mean±Std. Error of Mean)	Closed arm (Mean±Std. Error of Mean)
Normal	76.0±5.8	24.0±5.2
Control	62.0±3.2*	38.0±4.8*
Sample A	71.0±2.8#	29.0±3.5#
Sample B	75.0±3.6##	25.0±3.5##

* Significant difference from the Normal group (*p<0.05)
# Significant difference from the control group (#p<0.05; ##p<0.01)
Sample A : COT(100㎎/㎏)+stress / Sample B : COT(400㎎/㎏)+stress

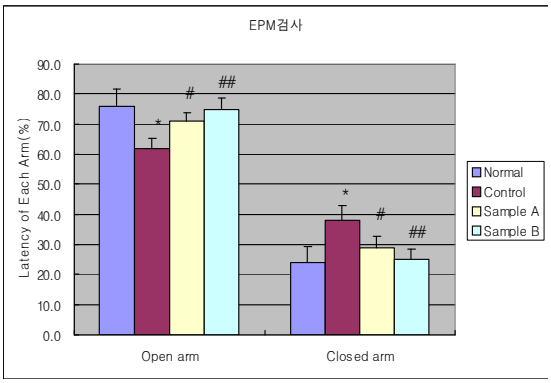


Fig 1. Effect of COT on Latency of Open and Close Arm in EPM.
* Significant difference from the Normal group (*p<0.05)
# Significant difference from the control group (#p<0.05; ##p<0.01)
Sample A : COT(100㎎/㎏)+stress / Sample B : COT(400㎎/㎏)+stress

2. 강제수영검사 결과

5분 동안 측정된 부동상태에서 약물 투여효과는 없었다. 따라서 淸心溫膽湯은 FST 우울모델에서 효과가 나타나지 않았다.(Table Ⅲ, Fig. 2).

Table III. Effect of COT on the duration of immobility in the forced swimming test (FST) in rat.

FST	Climbing	Swimming	Immobility
Control	71.12±22.56	217.10±20.12	11.79±7.16
Sample A	63.88±24.91	224.42±31.14	11.70±9.01
Sample B	57.79±27.30	216.75±18.31	25.47±27.20

Sample A : COT(100㎎/㎏)+stress / Sample B : COT(400㎎/㎏)+stress

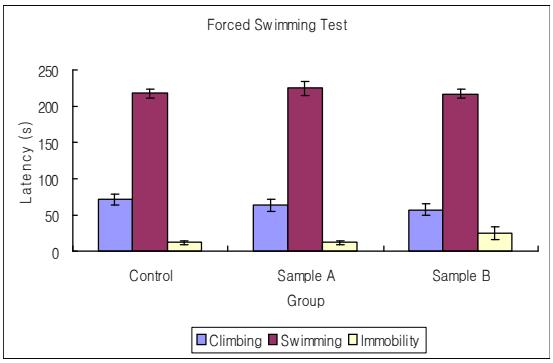


Fig. 2. Effect of COT on the duration of immobility in the forced swimming test (FST) in rat.
Sample A : COT(100㎎/㎏)+stress / Sample B : COT(400㎎/㎏)+stress

3. 수동회피검사 결과

학습 및 기억에 미치는 효과를 평가하기 위하여 수동회피검사를 실시하였다. 정상군에 비해 대조군은 1일에는 난간에 머무른 시간이 현저히 감소했으며($p<0.05$), 약물투여군은 대조군에 비해 난간에 머무른 시간이 유의성 있게 증가하였다. 100㎎/㎏, 400㎎/㎏ 약물 투여군에서 검사시행 1회와 2회 모두 수동 회피학습의 수행증진 효과가 나타났다 (1회, $p<0.01$; 2회, $p<0.05$) (Table Ⅳ, Fig. 3).

Table Ⅳ. Effect of COT on Latency of Pre and Retention test on PAT in rat.

PAT (Mean±Std. Error of Mean)	Retention1	Retention2
Normal	90.00±0.00	65.65±35.81
Control	56.00±33.26*	58.65±43.37
Sample A	82.85±16.00##	76.43±30.34#
Sample B	79.76±22.89##	63.50±37.34#

* Significant difference from the Normal group (*p<0.05)
# Significant difference from the control group (#p<0.05; ##p<0.01)
Sample A : COT(100㎎/㎏)+stress / Sample B : COT(400㎎/㎏)+stress

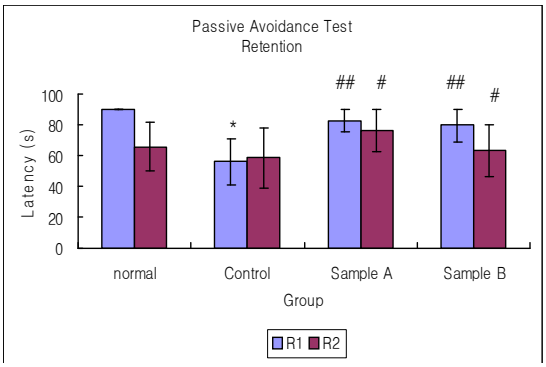


Fig 3. Effect of COT on Latency of Pre and Retention test on PAT in rat.
* Significant difference from the Normal group (*p<0.05)
# Significant difference from the control group (#p<0.05; ##p<0.01)
Sample A : COT(100㎎/㎏)+stress / Sample B : COT(400㎎/㎏)+stress

4. 혈중 Corticosterone 측정 결과

실험동물을 강제수영검사 후에 스트레스 호르몬인 corticosterone을 측정한 결과, 약물 400mg/kg 투여군에서 스트레스에 의한 corticosterone 증가가 현저하게 억제되었다 ($p<0.05$) (Table Ⅴ, Fig. 4).

Table Ⅴ. Levels of Corticosterone.

Corticosterone	Mean±Std. Error of Mean
Normal	23.5±3.2
Control	55.80±5.20**
Sample A	48.20±2.50
Sample B	42.20±4.50#

* Significant difference from the Normal group (**p<0.01)
# Significant difference from the control group (#p<0.05)
Sample A : COT(100㎎/㎏)+stress / Sample B : COT(400㎎/㎏)+stress

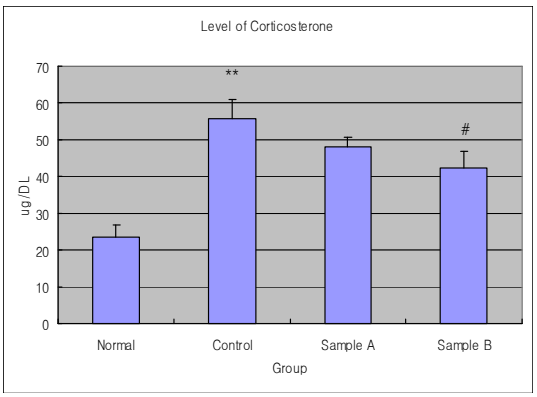


Fig. 4. Levels of Corticosterone
* Significant difference from the Normal group (**p<0.01)
# Significant difference from the control group (#p<0.05)
Sample A : COT(100㎎/㎏)+stress / Sample B : COT(400㎎/㎏)+stress

Ⅳ. 고 찰

우울증이란 가장 흔한 정신장애 중 하나로 일상생활에서 수면, 식욕, 체중, 성욕의 변화 등의 활동증상이나 주의-집중력 장애, 기억력 장애, 부정적 사고와 같은 인지 증상, 자살이나 타살의 위험성 증가와 같은 충동조절 장애, 동기(motivation)와 즐거움의 상실, 피로감 증가와 같은 행동 증상 및 두통, 소화불량 같은 신체 증상의 조합으로 이루어진 증후군(syndrome)을 말한다[37,38,39,40].

임상에서 우울은 기본적 정서이므로 우울증을 진단받지 않은 환자에서도 우울증상을 발견하게 되는 경우가 많은데, 성인에서 가장 흔한 정신과적 장애로서 평생 유병률은 대체로 남자 10%, 여자 20%, 양극성 장애는 남녀 모두 1%이다. 그러나 빈도는 주요우울증에서 남자 0.2%, 여자 0.6%, 양극성장애는 남자0.01%, 여자 0.03%이다. 우리나라의 경우 우울증의 평생 유병률이 남자 약 2%, 여자 약 6% 정도로 보고되고 있다[38].

우울증의 원인은 크게 생물학적 원인, 사회심리학적 이론으로 대별되나 행동이론 인지이론 등도 제기된다. 생물학적 원인은 유전과 생화학적인 원인, 신경내분비학, 신경생리학, 신경면역학적 원인으로 다시 나뉠 수 있다. 이중 생화학적인 원인은 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 여러 기능 이상에 근거한 것이다[37,38].

현재 사용되고 있는 항우울제는 주로 삼환계 항우울제(TCA), Monoamine Oxidase 억제제(MAOI), 선택적 5-HT 재흡수 억제제(SSRI)이다[4,5]. 항우울제의 시장 규모는 위궤양치료제, 콜레스테롤 저하제에 이어 3번째로, 세계 10대 의약품 중 3개가 항우울제가 차지하고 있을 정도로 중요한 의약품이다. 하지만 구토, 위장관 출혈, 기억장애, 변비, 심계항진, 구갈, 시력장애, 진땀 등 부작용의 사례가 증가하고 있어[41] 한약을 이용한 부작용을 최소화할 수 있는 새로운 항우울제의 개발이 시급하다.

韓醫學에서 우울증과 대비할 수 있는 용어는 鬱證으로, 鬱의 개념은 《素問·至眞要大論》[6]에서의 "諸氣臌鬱 皆屬於肺"라 하여 鬱을 처음으로 소개하였으며, 《素問·六元正紀大論》[6]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》[6]에서는 "五氣留而不行 故氣結矣"라 하였으며, 《諸病源候論》[42]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》[43]에서는 "七情之抑遏"라 하였다.

鬱證의 원인에 대하여 朱[44]는 七情之邪鬱, 寒熱之交侵, 九氣之怫鬱, 雨濕之侵凌, 酒漿之積聚를 들고 있으며, 氣·血·痰 三病이 鬱을 兼하는 경우가 많고, 許[45]는 氣鬱이 되면 濕滯가 되고 濕滯는 熱을 발생하게 하고 熱이 鬱痰結滯가 되면 血에 障碍가 생긴다고 하였다. 또한 嚴[46]은 "皆由驚動 臟氣不平 鬱而生涎 閉塞諸經"이라 하여 心因으로 臟氣가 편안치 못하여 鬱하면 痰이 生한다하였고, 朱[44]는 "五志之火因七情而氣鬱而成痰 故爲癲狂妄之證"이라 하여 七情의 過傷에서 생기는 鬱火가 痰을 생기게 하는 原因이 된다고 하였다. 張[47]은 "癲病多因痰氣"라 하여 痰이 精神疾患의 중요한 原因임을 말하였다.

鬱證의 症狀은 情緖的인 면에서 기분이 항상 우울하고 사람을 싫어한다던지 정신의 억울감이 나타나며 신체증상으로 四肢無力이나 食慾不振, 食不化 혹 嘈酸, 心下痞悶 胸悶 혹은 胸痛이나 협통, 腹脹滿 혹 浮腫 目瞼 口乾 舌燥 周身關節走痛, 心神不寧, 精神恍惚, 悲傷欲哭, 心煩不得臥, 心悸, 坐臥不安, 小便赤澁, 大便秘 脈浸澁 등이 나타나며, 婦女의 경우 月經不調와 經前乳脹 및 梅核氣의 증상도 나타난다[8,48]. 鬱證의 치료는 李[49]는 順氣를 우선으로 하며, 降火, 化痰, 消積의 치료를 겸하여야 하며 鬱을

치료하는데는 마땅히 調中하여야 한다고 하였고, 林[50]은 火鬱은 散하고 寒鬱은 瀉하고 濕鬱은 除하고 痰鬱은 滌하고 食鬱은 消하라 하였으며, 開鬱은 利氣를 爲主로 한다고 하였다. 趙[51]는 鬱證의 치료는 實證의 경우 疏肝利氣 를 위주로 하며, 化痰, 消積, 利濕, 行血, 淸熱 등을 겸하고 虛證의 경우는 益氣養血 등의 법을 써야 한다고 하였다.

항우울 효과에 대한 단일 한약의 실험적 연구로는 吳茱萸 에탄올 추출물이 yohimbine 투여 후 생쥐의 사망률을 감소시켰음이 보고된 바 있고[52], 人蔘, 香附子 추출물의 경구투여가 강제수영법, 꼬리현수법, hot plate test, reserpine-유도 저체온증 억제효과, 공격행동 억제효과에 유효함과 더불어 항경련효과, 수면연장효과도 있음이 보고된 바 있고[53], 水蔘 에탄올 및 물추출물의 경구투여 및 향기흡입이 꼬리현수시험, reserpine-유도 저체온증시험, hot plate test, 강제수영시험, 그리고 monoamine oxidase 의 억제효과에 있어 유효함이 보고된 바 있으며[54], 枸杞子 에탄올 추출물의 경구투여가 강제수영검사 및 대뇌피질, 시상하부, 해마 내의 serotonine 과 그 대사산물 함량 변화에 유효함을 보고한 바 있고[55], 地骨皮의 항우울효과를 betaine과 비교하여 효능이 양호함을 보고하였으며[56], 柴胡의 항우울효과를 검증하기 위한 우울증 유도 백서의 뇌 부위별 카테콜아민을 측정하여 대뇌피질, 선조체, 시상하부에서 모두 유의하게 증가하였음이 보고되었고[57], 鹿茸에서도 역시 에탄올 및 물추출물의 경구투여가 꼬리현수시험, 강제수영시험 및 monoamine oxidase 의 억제 효과에 있어 유효함이 보고되었으며[58], 蓮子肉 추출물의 경구투여가 강제유영검사, 저강도 스트레스 반복자극, 자당섭취량 검사, 개방장에서의 행동검사, 교미행동의 측정에 유효하며 이것이 프로티오믹스 분석으로도 유의함을 보고[59]하는 등의 연구가 있었다.

복합처방으로는, chronic mild stress(CMS)로 유발된 우울증 동물 모델에 대하여 歸脾湯을 투여하여 자당 섭취량의 증가, 체중 증가, 능동적 회피과제 시행 능력 증가가 보고된 바 있으며[9], 그 외에도 歸脾溫膽湯[10], 分心氣飮[11], 補血安神湯[12], 天王補心丹[13]을 투여한 바 자당 섭취량 증가, 학습능력 향상, 개방장에서의 활동 증가 등의 효능을 보였다고 하였으며, 壽脾煎, 七福飮 물추출물과 에탄올 추출물을 대상으로 꼬리현수법 및 hot plate test에 의한 항우울 효과, reserpine-유도 저체온증 억제효과 및 신경전달물질 분해효소의 억제효과가 있었음이 보고되었고[14,15], 三精丸을 투여하여 강제수영검사, 수동회피검사, Elevated plus maze 검사에서 항우울 효과가 있었음이 보고되었다[16].

본 실험에서 사용한 淸心溫膽湯은 《晴崗醫鑑》[19]에 수록 된 처방으로 心膽虛怯으로 七情痰火가 胸中에 壅結하여 怔忡, 心悸, 惡嘔, 不寧한 데 쓰이며, 理氣化痰, 淸膽和胃[18]하는 溫膽湯에 香附子, 白朮, 黃芩(酒炒)을 加한 것이다.

溫膽湯과 그 加減方을 사용한 실험적 연구로는 항고지혈 작용 효과[20], 심리생리적 안정과 뇌세포 및 심장세포 보호 효과[21], 인간유래 혈관내피세포주(ECV 304)와 혈소판, 혈장 및 L-NAME 유도 고혈압 백서에게 미치는 영향[22], 면역조절효과[23], 寒冷, 遊泳 스트레스 생쥐의 뇌부위별 Monoamine 함량에 미치는 영향[24], 스트레스로 유발된 백서의 위장관 손상에 미치는 영향[25], 뇌조직 산화작용에 미치는 영향[26], 심장 Na-Ka-ATPase 활성에 미치는 영향[27], 항경련 작용 효과[28], 家兎의 심혈관계에 미치는 영향[29], 심장기능에 미치는 효과[30], 비만과 스트레스에 미치는 영향[31], 수면시간에 미치는 영향[32] 등이 있으나, 淸心溫膽湯의 항우울 효과에 관한 보고는 없었다.

淸心溫膽湯의 구성약물의 효능을 보면 香附

子는 性味가 平 無毒, 辛微苦甘하여 理氣解鬱, 止痛調經하는 효능이 있어 肝胃不和, 氣鬱不舒, 月經不調를 치료하고, 陳皮는 性味가 溫 無毒, 辛苦하여 理氣, 調中, 燥濕, 化痰하는 효능이 있어 胸腹脹滿, 不思飮食, 咳嗽痰多 를 치료하고, 半夏는 性味가 溫 有毒, 辛하여 燥濕化痰, 降逆止嘔, 消痞散結하는 효능이 있어 痰多喘咳, 痰飮眩悸, 胸脘痞悶을 치료하고, 茯苓은 性味가 平 無毒, 甘淡하여 利水滲濕, 健脾寧心하는 효능이 있어 水腫尿少, 痰飮眩悸, 脾虛食少를 치료하고, 白朮은 性味가 溫 無毒, 苦甘 하여 補脾, 益胃, 燥濕, 和中하는 효능이 있어 脾胃氣弱, 不思飮食, 倦怠少氣를 치료하고, 枳實은 性味가 微寒 無毒, 苦辛酸하여 破氣, 散痞, 瀉痰, 消積하는 효능이 있어 胸腹脹滿, 胸痺, 痞痛을 치료하고, 竹茹는 性味가 微寒 無毒, 甘하여 淸熱化痰, 除煩止嘔하는 효능이 있어 痰熱咳嗽, 膽火挾痰煩熱嘔吐, 驚悸失眠을 치료하고, 生薑은 性味가 溫 無毒, 辛하여 解表散寒, 溫中止嘔, 化痰止咳하는 효능이 있어 外感風寒, 胃寒嘔吐, 脹滿을 치료하고, 黃芩은 性味가 寒 無毒, 苦하여 瀉實火, 除濕熱, 止血, 安胎하는 효능이 있어 壯熱煩渴, 肺熱咳嗽, 濕熱瀉痢를 치료하고, 甘草는 性味가 平 無毒, 甘하여 和中緩急, 潤肺, 解毒, 調和諸藥하는 효능이 있어 脾胃虛弱, 食少, 腹痛便溏을 치료하고, 大棗는 性味가 溫 無毒, 甘하여 補脾和胃, 益氣生津, 調營衛, 解藥毒하는 효능이 있어 胃虛食少, 脾弱便溏을 치료한다[60].

이에 저자는 淸心溫膽湯이 心膽虛怯, 痰火鬱結型 鬱證에 효과가 있을 것이라 사료되어 불안을 측정하기 위한 Elevated plus maze 검사, 다양한 항우울효능 측정실험 가운데 강제수영검사, 학습 및 기억에 대한 효과를 측정하기 위한 수동회피실험, 혈중 스트레스 호르몬인 corticosterone을 측정하였다.

EPM 검사를 통하여 스트레스와 淸心溫膽湯의 투여가 동물의 불안에 관련한 정서 상태에 미치는 영향을 검증하였다. 좁고 어두운 곳을 선호하는 흰쥐의 특성으로 피험동물은 벽이 설치된 폐쇄통로(closed arm)보다는 벽이 없는 개방통로(open arm)에서 더 많은 불안을 느끼기 때문에 불안이 많은 동물일수록 개방통로에 머무는 기간이 짧다. 따라서 개방통로에 오래 머물수록 불안이 적은 것으로 해석된다. 약물을 스트레스제시 30분전에 투여했을 때 불안반응의 측정치인 EPM의 open arm 에서 머문 시간을 측정한 결과, 대조군에서 62.0±3.2 초가 측정되어 정상군에 비해 현저하게 저하된 데 비해($p<0.05$), 淸心溫膽湯 100mg/kg 투여군에서는 14.5% 증가한 71.0±2.8초가 측정되었고($p<0.05$), 淸心溫膽湯 400mg/kg 투여군에서는 21.0% 증가한 75.0±3.6초가 측정되어($p<0.01$), 불안반응 억제효과가 현저한 것으로 나타났다. 특히 淸心溫膽湯의 농도가 높을수록 대조군보다 open arm에 머무른 시간이 더욱 증가하는 것으로 판단되며, 향후 淸心溫膽湯의 농도에 따른 행동반응에 대해 좀 더 정확한 연구가 필요하리라 생각된다.

강제수영검사를 통하여 스트레스와 淸心溫膽湯의 투여가 동물의 활동성에 미치는 영향을 실험하였다. 강제수영시험은 약물의 항우울작용을 예측할 수 있는 타당도가 큰 방법으로 실험동물을 물이 담긴 원통에 빠뜨리면 처음에는 원통 밖으로 나가려 애를 쓰다가 결국 포기하고 후반부에 부동자세를 취하는 일종의 행동좌절(behavioral despair)양상을 보이게 된다. 시험대상 약물이 효과가 있으면 부동자세를 취하는 시간이 감소하기 때문에 이를 토대로 약물의 효능을 검정한다. 이 실험에서는 대조군의 부동시간이 11.79±7.16초로 측정되었는데, 淸心溫膽湯 100mg/kg 투여군에서 11.70±9.01초, 淸心溫膽湯 400mg/kg 투여군에서 25.47±27.20초로 측정되어, 두 집단에서 모두 유의한 반응

이 측정되지 않았다. 따라서 淸心溫膽湯은 강제수영검사 우울모델에서 효과가 나타나지 않았다.

수동회피검사에서는 스트레스를 가한 집단에서 학습수행이 저하되었는데 1일에는 56.00±33.26초로 정상군에 비해 현저하게 저하되었다($p<0.05$). 이에 비해 淸心溫膽湯 100mg/kg 투여군에서는 검사시행 1회에서 47.9% 증가한 82.85±16.00초가 측정되었고 ($p<0.01$), 2회째 36.5% 증가한 76.43±30.34초가 측정되었으며 ($p<0.01$), 淸心溫膽湯 400mg/kg 투여군에서는 검사시행 1회에서 42.4% 증가한 79.76±22.89초가 측정되었고($p<0.05$), 2회째 13.4% 증가한 63.50±37.34초가 측정되어 ($p<0.05$), 수동회피학습의 수행증진 효과가 현저한 것으로 나타났다.

자율신경계와 내분비계는 심신을 결합하는 대표적 경로가 된다[61,62]. 이 중 자율신경계는 길항적 협조작용으로 지배되어 신체적 항상성이 유지되나 심신과로시에는 그 균형이 깨져 자율신경 실조증이 야기되며, 내분비계는 hormone을 생성하여 장기나 조직에 작용하며 그 기능을 조절하는데 감정 stress는 먼저 대뇌피질에 영향을 주어 시상하부를 자극하여 뇌하수체자극호르몬이 생성되어 전신의 내분비계에 영향을 미치게 되고[61], 또한 시상하부-뇌하수체-부신피질축이 항진된다. 이 과정에서 생성되는 호르몬이 부신피질자극호르몬(corticotropin, adrenocorticotropic hormone; ACTH)이다. 심한 우울증 환자, 특히 심한 불안이 있거나 자살충동이 있고 정신병적 상태에 있을 때 cortisol 분비가 증가하고 회복 후 정상화된다. cortisol 분비과다는 양극성 우울증 환자에서 보다 단극성 우울증 환자에서 더 흔히 나타난다[38].

실험동물을 강제수영검사 후에 혈중 스트레스 호르몬인 corticosterone을 측정한 결과 스트레스군에서 55.80±5.20이 측정되어 corticosterone이 현저하게 증가되었으며 ($p<0.01$), 이러한 스트레스에 의한 corticosterone 증가는 淸心溫膽湯 400mg/kg 투여군에서 42.20±4.50이 측정되어 24.4% 감소한 결과나 나타나, 유의하게 억제되었다.

이상의 실험에서, EPM 검사, 수동회피검사, Corticosterone 측정에서 유의성 있는 결과가 나타났으므로 淸心溫膽湯은 항우울 효과가 있는 것으로 기대되었다. 향후 淸心溫膽湯의 항우울 효과를 더욱 자세히 평가하기 위하여 다양한 실험 모델의 개발이 필요할 것으로 생각되며, 또한 그 항우울 작용의 기전을 규명함으로써 좀 더 진일보한 연구가 이루어져야 할 것이라 생각된다.

Ⅴ. 결 론

우울증에 대한 淸心溫膽湯의 효과를 검증하기 위하여 白鼠를 대상으로 불안을 측정하기 위한 Elevated plus maze 검사, 강제수영검사, 학습 및 기억에 대한 효과를 측정하기 위한 수동회피검사, 혈중 Corticosterone을 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. EPM 검사에서 淸心溫膽湯 100mg/kg 및 400mg/kg 투여군 모두의 불안반응 억제 효과가 유의하게 나타났다.

2. 강제수영검사에서 淸心溫膽湯 100mg/kg 및 400mg/kg 투여군 모두의 유의한 항우울 효과가 나타나지 않았다.

3. 수동회피검사에서 淸心溫膽湯 100mg/kg 및

400mg/kg 투여군 모두의 수동회피학습의 수행증진 효과가 유의하게 나타났다.

4. 스트레스에 의한 Corticosterone 증가는 淸心溫膽湯 400mg/kg 투여군에서 유의성 있게 억제되었다.

이상의 연구 결과, 淸心溫膽湯은 경구투여로서 우울증을 예방하거나 치료하는데 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. 대한신경정신의학회편 . 신경정신과학. 서울. 하나의학사 . 1998:378-381
2. 강형원 外人 . 우울증의 한방적 이해에 관한 문헌적 고찰. 동의신경정신과학회지. 2001;12(2):1-15
3. 서원희, 이상룡 . 울증과 우울증의 비교고찰. 대전대학교 한의학연구소 논문집. 1997;6(1):505-514
4. 김경환 . 이우주의 약리학 강의 제4판. 서울. 의학출판사.1998:205
5. 조맹제 . 항우울제의 최신지견. 가정의학회지. 1998;19(5):35-44
6. 홍원식 編 . 精校黃帝內經素問. 서울. 東洋醫學硏究院 . 1981:.146, 277, 282, 288-9, 303
7. 張介賓 . 景岳全書. 北京. 人民衛生出版社. 1997:437-45, 1172, 1173, 1174, 1190, 1208, 1218, 1219, 1273
8. 황의완 김지혁 . 동의정신의학 서울 현대의학서적사 . 1992:608-611
9. 이정아 . CMS로 유발된 우울증 모델 흰쥐에 대한 歸脾湯의 실험적 연구. 동의신경정신과학회지 . 2001;12(1):123-1136
10. 조충훈 . 歸脾溫膽湯의 CMS로 유발된 우울증 모델 흰쥐에 대한 실험적 연구. 경희대학교 대학원 . 2000.
11. 이승기 . 分心氣飮의 우울증 모델 흰쥐에 대한 실험적 연구. 대한한의학회지 . 2001;22(3):129-140
12. 임승만 . 흰쥐에 대한 補血安神湯의 실험적 연구. 경희대학교 대학원. 2001.
13. 박종흠 . 天王補心丹의 항우울효과 및 monoamine 대사에 미치는 영향. 동국대학교 대학원 . 2004.
14. 한윤승 . 壽脾煎 추출물의 항우울효과에 관한 연구. 동국대학교 대학원. 2004.
15. 김정기 . 七福飮의 항우울에 대한 실험적 연구. 동국대학교 대학원. 2005.
16. 이상택 . 三精丸의 항우울에 대한 실험적 연구. 동국대학교 대학원. 2005.
17. 孫思邈 . 千金要方. 서울. 大星文化社. 1984:217
18. 韓醫科大學 方劑學敎室敎授 編 . 方劑學. 서울 . 永林社 .1998:136, 178, 302, 347, 350, 354, 446, 448, 531, 536, 540, 542
19. 김영훈 . 晴崗醫鑑. 서울 . 成輔社 . 2001:237
20. 정수미 . 加味溫膽湯의 抗高脂血 作用에 대한 硏究. 동신대학교 대학원. 2005.
21. 이명수 . Effects of Ondamtanggagambang on psychophysiological relaxation and neuro-cardioprotection. 원광대학교 대학원 . 2004.
22. 백일성 . 溫膽湯이 인간유래 혈관내피세포주(ECV 304)와 혈소판 혈장 및 L-NAME 유도 고혈압 백서에게 미치는 영향. 대구한의대학교 . 2004.
23. 진재호 . 淸心溫膽湯의 면역조절 효과. 우석대학교 대학원 . 2003.
24. 금성호 . 安心溫膽湯과 加味溫膽湯이 寒冷,

遊泳 스트레스 생쥐의 腦部位別 Monoamines 含量에 미치는 影響. 경산대학교 대학원. 2000.
25. 박정희 . Stress로 誘發된 白鼠의 胃腸管損傷에 對한 加味溫膽湯의 實驗的 硏究 . 경희대학교 대학원. 1998.
26. 정인철 . 溫膽湯이 腦組織의 酸化作用에 미치는 影響. 대전대학교 대학원. 1998.
27. 이동원 . 加味溫膽湯이 心臟 Na-K-ATPase 活性에 미치는 影響. 동국대학교 대학원. 1996.
28. 금우연 . 鎭驚溫膽湯의 抗痙攣 作用에 關한 實驗的 硏究. 경희대학교 대학원. 1995.
29. 성강경 . 溫膽湯 煎湯液이 家兎의 心血管系에 미치는 影響. 원광대학교 대학원. 1993.
30. 임준모 . 溫膽湯 煎湯液이 心臟機能에 미치는 影響. 원광대학교 대학원. 1993.
31. 이상룡 . 溫膽湯과 四物安神湯 및 柴胡疏肝散이 肥滿과 스트레스에 미치는 影響 . 원광대학교 대학원. 1992.
32. 엄수훈 . 加味溫膽湯의 投與가 睡眠時間에 미치는 影響에 關한 實驗的 硏究. 경희대학교 대학원. 1983.
33. Varty G, Morgan C, Cohen-Williams M, Coffin V, Carey G. . The gerbil elevated plus-maze I. Behavioral characterization and pharmacological validation. Neuropsychopharmacology. 2002;27(3):357
34. Porsolt R., Bertine A., Jalfre M. Behavioral despair in mice a primary screening test for antidepressants. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1977;229: 327-336.
35. Detke M.J., Wieland S., Lucki I. Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. Psychopharmacology. 1995;121: 66-72.
36. Detke M.J., Wieland S., Lucki I. Blockade of the antidepressant-like effects of 8-OH-DPAT, buspirone and desipramine in the rat forced swim test by 5-HT receptor antagonists. Psychopharmacology. 1995;119: 47-54.
37. 이정균 . 精神醫學. 서울. 一潮閣. 1994:212-255
38. 민성길 . 최신정신의학. 서울. 一潮閣. 1999:613, 199-219, 257-278
39. Kaplan H.I., Sadock B.J. . Mood disorders, in Synopsis of psychiatry, Williams & Wilkins, 8th ed., 1998:524-80
40. Halas R.E., Yudofsky S.C., Talbott J.A. . Psychopharmacology and elctroconvulsive therapy, in Textbook of psychiatry, 3rd ed., Washington DC.,The amercian psychiatric press. 1999:479-565
41. 기백석 . 항우울제에 대한 개요-부작용을 중심으로. 대한의사협회지. 1995;38(10):1210-1220
42. 巢元方 . 諸病源候論. 北京. 人民衛生出版社. 1982:76
43. 虞摶 . 醫學正傳. 北京. 人民衛生出版社. 1981:85
44. 朱震亨 . 丹溪心法. 서울. 대성문화사. 1982:319-20, 327-8
45. 許浚 . 東醫寶鑑. 서울. 대성문화사. 1990:235
46. 嚴用和 . 濟生方. 北京. 人民衛生出版社. 1980:78-80
47. 張介賓 . 景岳全書. 서울. 杏林書院. 1975:411-7, 841-2
48. 김상효 . 東醫神經精神科學. 서울. 杏林出版. 1980:152-4, 166-7, 207-17
49. 李用粹 . 證治彙補. 台北. 旋風出版社.

1965:107-13
50. 林佩琴 . 類證治裁. 台北. 旋風出版社. 1967:192-8
51. 趙尙華 . 張子琳醫療經驗選輯 山西 山西人民出版社 . 1986:88-91
52. 이태희 . 吳茱萸 분획물의 항우울증 효과에 대한 연구. 본초학회지. 1998;13(1):139-45
53. 김인재, 이동원 . 人蔘과 香附子의 항우울 효과에 관한 실험적 연구. 동의신경정신과 학회지. 2004;15(1):101-19
54. 장미경 . 水蔘추출물 투여 및 향기흡입이 항우울 작용에 미치는 영향에 관한 연구. 동국대학교 대학원 . 2003.
55. 이덕기 . 枸杞子의 항우울효과 및 serotonin에 미치는 영향. 동국대학교 대학원. 2004.
56. Soo-Jeong Kim . Antidepressant-like effects of Lycium chinense Mill. and betaine in an animal model of depression. Graduate School of East-West Medical Science. Kyung Hee University. 2005.
57. 홍성유, 박선동 . 시호가 우울증 모델 白鼠의 catecholamine에 미치는 영향. 대한본초학회지. 2003;18(4):235-53
58. 이인 . 鹿茸의 항우울 효과에 관한 실험적 연구. 동국대학교 대학원. 2004.
59. 이진우 . 蓮子肉의 항우울 효과 및 프로티옴 분석을 통한 기전 연구. 경희대학교 대학원. 2004.
60. 全國韓醫科大學 本草學敎授 . 本草學. 서울. 永林社. 1998:136, 178, 302, 347, 350, 354, 446, 448, 536, 540, 542
61. 황의완 . 심신증. 서울. 행림출판.1985:21-7
62. Cannon, WB. . The wisdom of the body. New York. Norton and Company Inc. 1963:19-40