동의신경정신과 학회지
J. of Oriental Neuropsychiatry
Vol. 19. No. 1, 2008

痴呆에 대한 최신 실험적 연구 동향 (2000년 이후 한의학 학술지를 중심으로)

최성열, 김대현, 김상태*, 김태헌, 강형원, 류영수
원광대학교 한의과대학 한방신경정신과학교실, 이화여자대학교 생명약학부 뇌신경연구실*

A Review of Experimental study on Dementia in Oriental medicine (within Oriental medicine journal since 2000)

Sung-Youl Choi, Dae-Hyun Kim, Sang-Tae Kim*, Tae-Heon Kim, Hyung-Won Kang, Yeong-Su Lyu
Dept. of Neuropsychiatry, College of Oriental medicine, Wonkwang University
Division of BioScience-Pharmacy, Ewha Womans of University*

Abstract

Objectives : The purpose of this study is to suggest for the following experimental study of dementia by reviewing recent oriental medicine journals that have been published since 2000.

Methods : We have investigated various types of studies in relation to dementia through 90 articles that have been published from 2000 to 2007 in recent oriental medicine journals were registered Korea research foundation.

Results and Conclusions :

1. Since 2000, 88 articles in relation to dementia have been published and almost of them are herbal medicine-centered studies. Also they show a tendency to increase every year. The journal of oriental neuropsychiatry carries the highest number of studies in relation to dementia.
2. According to the experimental paper, there are 30 cases of using herb simplexes, 48 cases of herb-combined prescription, and 10 cases of other ways. Especially 7 cases of using herb-combined prescription relation to Sasang constitution are all for the Taeumin.

투고일 : 2/10 수정일 : 2/19 채택일:3/10
* 교신저자 : 강형원 주소 : 전북 익산시 신룡동 344-2 원광대학교 한의과대학 신경정신과교실
Tel : 031-390-2762 E-mail : dskhw@wonkwang.ac.kr

3. There are 85 cases of Animal and cellular experimental, 60 cases of using pathologic model induced cytotoxic activity, a case of using L-NAME, 3 cases of 192 saporin, 4 cases of ibotenic acid, 10 cases of focal cerebral ischemia, 3 cases of alcohol-administered, and one case of natural degradation.

4. Morris water maze, Radial arm maze Passive avoidance learning model were using for examining learning and memory of model animal

5. We propose that following studies of dementia are to be investigated of the applied method of using siRNA with tranceduced gene, sample preparation by water-soaking, oriental medical diagnosis, standardization of differentiating symptom and herb simplexes, building the database by classified prescriptions, and experiment model which are based on precise examining mechanism with cell line as like mouse H19-7 hippocampus, rat HT22 hippocampus, astrocyte, microglia, using the model of animals at APP, PS1, BACE, CT99/PS1, APOE4, Tau, APP/PS1/Tau

Key Words : dementia, Oriental medicine, Alzheimer's disease

Ⅰ. 서 론

인간이 점점 여러 질환을 극복하고 인간의 수명이 크게 연장됨에 따라, 인구증가로 인한 노령화 사회에서 노화에 의한 질환 특히 痴呆는 가장 중요하게 문제시 되는 질환 중의 하나이다[1].

痴呆는 뇌의 위축성 변화, 뇌혈관의 장애로 인한 뇌의 만성 또는 진행성 질환에서 생긴 뇌증후군이며, 이로 인해 기억・사고・지남력・이해・계산・학습능력・언어와 판단력을 포함하는 여러 가지 고위대뇌피질기능의 장애가 있는 것을 말한다[2]. 이 중 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)은 진행성 痴呆로 뇌의 전반적 위축과 특유의 조직학적 소견, 즉 노인반(senile plaque), 신경섬유다발(neurofibrillary tangles) 및 신경세포의 과립공포변성(granulovascular degeneration) 등을 특징으로 하며, 전 세계적으로 수천만 명의 알츠하이머병 환자가 있다. 유병률은 노인의 경우 1.3%~20.3%로 다양하게 보고 되고 있고, 65세 이상에서 약 5~10%, 80대에서는 20~30%가 발병되는 것으로 알려져 痴呆는 연령과 관계가 깊은 것을 알 수 있다[3].

한의학에서 痴呆는 임상증후상, 呆病, 健忘, 癲證, 虛勞 등의 범주에 포함하고, 한의학적인 병인은 年老體虛, 精志失調, 飮食失調, 中毒外傷, 他病 등으로 크게 나누어 볼 수 있으며, 病位는 神志의 병변에 속하고, 그 병기로는 肝腎不足, 氣血虧虛, 痰濁阻竅, 氣滯血瘀가 제시되고 있다. 특히 노년기 痴呆의 病因으로는 肝腎不足이 대표적이다[4].

서양의학에서는 痴呆의 치료 방법으로써 행동증상 및 기억, 인지능력을 유지시키기 위한 신경이완제, 진정제, 항불안제 등의 약물요법과, 행동지지방식과 같은 비약물요법이 활용되고 있으나 정확한 원인요법은 아직 없는 실정이다.

동서양을 막론하고 최근 痴呆에 대한 연구가 활발하게 진행되면서 전통한약재의 새로운 신약 개발의 가능성도 매우 높아지고 있다. 이에 기존의 한의학계에 발표된 학술지와 논문들 중 痴呆에 대한 실험 연구를 검토하여, 그동안 痴呆연구를 점검하고 향후 연구의 내용과 방향성에 대한 제언을 하고자 한다.

Ⅱ. 연구 및 자료조사 방법

1. 자료 조사 방법

2000년 1월부터 2007년 6월까지 발간된 한국학술진흥재단 등재학술지인 대한침구학회지, 동의생리병리학회지, 대한한의학회지와 등재후보학술지인 대한한방내과학회지, 동의신경정신과학회지, 대한경락경혈학회지, 사상체질의학회지를 검색하여 痴呆, 健忘, 呆病, 알츠하이머병, 기억손상, 항노화 등 일반적인 痴呆 증상 및 치료와 관련된 실험 논문을 고찰하였다. 검색 제시어는 "痴呆, 알츠하이머(Alzheimer), 健忘, 呆病, 기억, 항노화, 학습"으로 한정하였으며, 이에 따라 학회지에 발표된 실험 논문 총 88편의 痴呆 관련 논문을 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

먼저 학회별 痴呆 실험 연구 논문 발표 현황, 주제별 痴呆 실험 연구 논문 발표 현황, 연도별 痴呆 실험 연구 논문 발표 현황 등으로 구분하여 자료 분석을 하였다.

2000년 이후 실험 연구를 중심으로 2000년 이전 동의신경정신과학회지에 게재된 痴呆 연구와 안[5] 등, 김[6] 등이 보고한 내용과 비교하였으며, 그 대상으로 한약 단미제를 통한 연구, 복합처방을 통한 연구로 나누어 고찰하였다.

또한 실험 모델에 따라 분석하여 痴呆병태모델 유형, 실험동물의 행동실험 유형, 생화학적 병리산물, 조직염색법, 분자생물학적 실험 유형에 따라 분류하여 정리 및 고찰하였다.

Ⅲ. 본론 및 고찰

1. 연구 자료 분류

1) 학회별 痴呆 실험 연구 논문 발표 현황

연구 조사된 痴呆 관련 논문은 총 88例였으며, 대한생리병리학회지 26例, 대한한의학회지 9例 등 많은 학회에서 痴呆 연구에 관심을 두고 있음을 알 수 있었다. 특히, 동의신경정신과학회지에서 38例로 가장 활발히 痴呆 관련 연구가 진행되고 있음을 알 수 있었다(Fig.1).

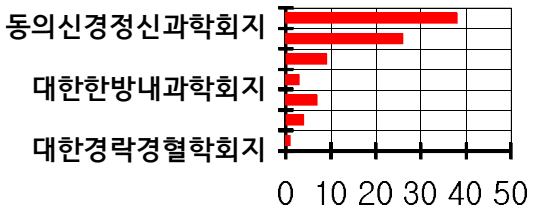


Fig 1. 학회별 痴呆 실험 연구 논문 발표 현황(2000년 이후)

2) 주제별 痴呆 실험 연구 논문 발표 현황

2000년 이후 발표된 痴呆 실험 연구는 대부분 한약재(복합 처방 및 단미제) 중심의 실험 연구가 이루어지고 있었다. 실제로 복합처방을 이용한 실험 연구 및 단미제 중심 실험 연구는 모두 78例로 전체 88例 중 약 89%의 절대적인 비중을 차지하고 있었다. 이외에도 약침 관련 실험 연구 6例, 경혈 효과 실험 연구 2例, 오일 실험 연구 2例 등 총 88례의 다양한 방면의 痴呆 실험 연구가 이루어지고 있었다(Fig. 2).

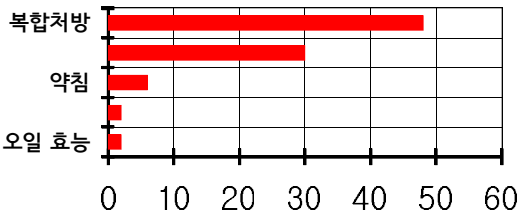


Fig. 2. 주제별 痴呆 실험 연구 논문 발표 현황(2000년 이후)

3) 연도별 痴呆 실험 연구 논문 발표 현황

2000년 이후 痴呆 논문 발표는 증가 추세에 있음을 알 수 있었다. 2000년 5例, 2001년 6例 수준이었던 痴呆 연구 발표가 2002년부터 11편으로 거의 두 배 증가한 이후 꾸준하게 늘어가는 추세였으며 이를 통해 痴呆 연구가 최근 매우 활발해지고 있음을 알 수 있었다.(Fig. 3)



Fig. 3. 연도별 痴呆 실험 연구 논문 발표 현황(2000년 이후)

2. 실험 연구

현재 국내의 痴呆 환자는 2000년 기준으로 27만 명 전후이며 오는, 2020년에는 62만 명에 이를 것으로 추정된다. 痴呆 환자 생존률은 발병 후 약 5~12년 정도로 보고되고 있으며, 보편적으로 동양보다 서양에서, 남성보다 여성에서 빈도가 높으며, 65세 이상에서 빈발하여 85세 이후에는 절반에 가까운 인구가 이 질환에 이환되는 것으로 역학적 조사에 의해 보고되어 있다[7]. 이러한 역학적인 배경에도 불구하고 상대적으로 痴呆 관련 연구의 성과는 미비하여 현재 전 세계적으로 단 4종의 痴呆치료제만이 허용되어 시판되고 있으나 대부분 화학적으로 조제된 의약품으로 그 안정성과 부작용, 독성문제가 완전히 밝혀지지 않아 현실적으로 치료에 어려움이 많다[8]. 대표적으로 가장 많이 쓰이는 콜린성 제제에서도 부작용이 인정되고 있으며, 그로 인해 천연 한약재에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

1) 2000년 이전 痴呆에 대한 실험 연구

최근 한의학계에서는 痴呆에 대한 한약재와 복합한약재를 이용하여 동물실험모델을 통한 알츠하이머나 뇌손상, 기억, 인지, 학습 등에 대해 실험연구가 활발하게 이루어지고 있다.

2000년 이전에 연구된 안[5] 등, 김[6]발표내용과 치매연구의 가장 많은 비율을 차지하는 동의신경정신과학회지의 연구를 중심으로 보면 주로 자유유리기에 의한 산화로 노화가 진행되는 것을 방지하고자 하는 항산화 이론에 착안한 실험과 사상의학적 관점으로 선택된 처방들이 실험동물들의 학습과 기억에 미치는 실험연구가 주종을 이루고 있다. 실험항목으로는 자유유리기설과 관계된 과산화 지질량, SOD, catalase, Xantine oxidase, Aldehyde oxidase, NADPH cytochrome p-450, hydrogen peroxide 등을 보는 방식이 있으며, 신경전달물질 중에서는 노르아드레날린, 도파민, 세로토닌 콜린에스테라제 등과의 연관성을 주로 밝히는 실험이 주로 발표되었다. 이외에도 기억과 학습에 대한 실험에서는 방사형미로, Morris water maze, 수중 T-미로, 수동회피법이 사용되었다. 실험에 주로 사용된 처방은 七福飮[9]등의 補益처방류와 洗心湯[10] 등의 治痰처방, 調胃升淸湯[11], 荊防地黃湯[12]과 같은 체질 처방이 주로 활용되었으며 祛痰安神, 補益活血法 등이 주요 치법으로 연구되었다.

2) 2000년 이후 痴呆에 대한 실험 연구

2000년 이후의 최근 痴呆에 대한 실험적 연구논문을 고찰하여 보면 이전의 실험연구에 비해서 보다 다양하고, 한방신경정신과 외에 한방생리병리, 침구학, 경락경혈학, 내과학 등의 다양한 영역에서 연구가 진행되고 있으며 실험기법도 점차적으로 발전하고 있음을 알 수 있다. 주로 알츠하이머 痴呆 병태모델을 이용한 실험용 쥐에 대한 신경세포 연구와 유전자에 대한 연구로 활성화 되고 있다. 기존의 단일처방과 복합 처방 등이 폭넓게 활용되고 있으며, 특히 최근에는 代金飮子약침, 봉약침 등 약

침을 이용한 연구 등 새로운 치료법과 결합된 임상보고가 증가하면서, 뇌신경세포의 독성이나 알츠하이머 병태모델과 생화학적, 분자생물학적 기법과 유전자기법 신경전달물질 등의 연구 등 다양한 기법들이 활용되어지고 있다.

(1) 단미제 중심의 痴呆 실험 연구 현황

2000년 이후로 총 30편의 단미제 연구가 이루어졌으며 대부분 CT105, βA, scopolamine 등의 독성 물질로 유도된 痴呆 병태 모델 연구 형태를 취하고 있었다(Table 3). 痴呆 연구에 사용된 단미제는 총 23종(중복 제외)이었으며, 기존에 활발하게 연구되었던 遠志, 石菖浦 등의 安神藥類 이외에도 補益藥類, 祛痰藥類, 理氣藥類, 活血祛瘀藥類, 淸熱藥類, 平肝熄風藥類, 溫熱藥類 등이 골고루 연구되었다(Table 4).

Table 3. 단미제 중심의 痴呆 연구 현황(총 26例)

연구자	사용약재	내용
김희준[13](2001)외	白殭蠶	흰쥐의 뇌 astrocyte에서 βA25-35로 유발된 지질의 과산화와 항산화 효소계 및 NO 생성에 미치는 효과
최혁1[4](2002)외	石菖浦	CT105로 유도된 痴呆모델에서 미치는 영향
정인철[15](2002)외	山査肉	Alzheimer's disease 병태 모델에 미치는 영향
채종걸[16](2002)외	山査肉	CT105로 유도된 Alzheimer's disease 병태 모델에 미치는 영향
김현수[17](2003)외	巴戟天	痴呆병태모델에 미치는 영향
윤상학[18](2003)외	香附子	痴呆병태모델에 미치는 영향
이성률[19](2003)외	遠志 石菖浦	pCT105로 유도된 신경세포암 세포주에 대한 抗痴呆효과
박승원[20](2003)외	熟地黃	기억과 망각 속도에 미치는 영향
한원주[21](2003)외	遠志 石菖浦	CT105로 유도된 신경세포암 세포주에 미치는 영향
이상원[22](2004)외	遠志	CT105 에 의한 신경세포 상해에 미치는 영향
장현호[23](2004)외	釣鉤藤	CT105에 의한 신경세포 상해에 미치는 영향
최병만[24](2004)외	木槿皮	CT105와 βA로 유도된 Alzheimer's disease 병태 모델에 미치는 영향
이상룡[25](2004)외	木槿皮	βA로 유도된 Alzheimer's disease 생쥐 모델에 미치는 영향
정인철[26](2004)외	木瓜	βA로 유도된 Alzheimer's disease 생쥐 모델에 미치는 영향
박지운[27](2004)외	日黃連	痴呆병태모델에 미치는 영향
박철환[28](2005)외	大黃	알츠하이머 병태모델에 미치는 영향
강상렬[29](2005)외	半夏	CT105에 의한 신경세포상해및 백서의 기억에 미치는 영향
장우석[30](2005)외	吳茱萸	Soduim cyanise로 유도된 신경아세포종 세포주에서의 抗痴呆 효과
장현호[31](2005)외	釣鉤藤	백서의 기억능력에 대한 조구등 디클로로메탄분획의 효과
김명진[32](2005)외	木瓜	CT 105 와 βA로 유도된 알츠하이머 병태모델에 대한 硏究
김영표[33](2005)외	黃柏	Alzheimer's Disease 병태 모델에 미치는 영향
이승희[34](2005)외	常山	상산이 Alzheimer's disease 병태 모델에 미치는 영향
유영민[35](2005)외	紅蔘	Potential role of anti-inflammation by Red Ginseng in rat microglia
주성수[36](2005)외	熊膽	Anti-inflammation effect of Bear's Gall in rat microglia
정보미[37](2005)외	大黃	Water-soluble fraction of Rheum Undulatum Attenuates Amyloids-beta-induced neuronal death and microglial activation in Vitro
장진실[38](2006)외	杜鵑花	알츠하이머 병태 모델에 미치는 영향
김은숙[39](2006)외	원추리	아밀로이드베타 단백질에 의해 유도된 독성에 대한 억제효과
최보윤[40](2006)외	砂仁	Alzheimer's disease 병태모델에 미치는 영향
배재용[41](2007)외	馬尾連	알츠하이머 병태 모델에 미치는 영향
송효인[42](2007)외	地黃	βA로 유도된 신경세포사멸에 대한 보호효과

Table 4. 痴呆 연구에 활용된 단미 분류

구분	單 味
補益藥類	熟地黃(2) 巴戟天 紅蔘(各1)
安神藥類	石菖浦(3) 遠志(3) 원추리(1)
祛痰藥類	木瓜(2) 半夏 常山(各1)
理氣藥類	山査肉(2) 砂仁 香附子(各1)
活血祛瘀藥類	木槿皮(2) 大黃(2) 杜鵑花(1)
淸熱藥類	黃柏 柴胡 馬尾連 日黃連 熊膽(各1)
平肝熄風藥類	釣鉤藤(2) 白殭蠶(1)
溫熱藥類	吳茱萸(1)

(2) 복합처방 중심의 痴呆 연구 현황

2000년 이후 痴呆 관련 실험 연구에 사용된 복합 처방은 총 48例였으며, 김[6] 등이 연구한 1999년 이전 痴呆 연구 동향에서 주로 補益 처방류가 연구 대상의 주류를 이룬 것과는 달리 加味神仙不老丹, 六味地黃湯 등의 기존의 補益 처방류 연구뿐만 아니라 聰明湯, 洗心湯 등과 같은 安神祛痰 위주의 처방이 많이 연구되었음을 알 수 있었다(Table 5, 6).

Table 5. 복합처방 중심의 痴呆 연구 현황(총 48例)

연구자	처방	내용
최병만[43](2000)외	益精地黃湯	항콜린작용과 APP, PS-1, PS-2, 발현에 대한 억제능력 硏究
문성수[44](2000)외	加減補陽還五湯	생쥐의 학습과 기억의 감퇴및 Acetylecholinseterase의 억제에 미치는 영향
김근우[45](2000)외	大造丸	L-NAME, NOS억제제 투여한 학습·기억장애 유발 백서의 뇌허혈손상에 대한 효과
박진성[46](2001)외	星香正氣散	생체 외 알츠하이머병 실험모델에 대한 효과
김태헌[47](2001)외	洗心湯	뇌성상세포로부터 염증성세포활성물질의 분비 억제 효과
고태준[48](2001)외	補益淸腦湯	健忘증 생쥐모델의 학습과 기억의 감퇴및 항콜린성 작용과, PS-1,PS-2, APP 과잉발현억제능력
하수영[49](2002)외	加減固本丸	痴呆병태모델에 대한 PC-12 cell의 APP, PS-1, PS-2, AChE 등의 변화 및 기억력감퇴 억제 효과
이준영[50](2002)외	天王補心丹	痴呆병태모델에 미치는 영향
황승연[51](2002)외	淸心蓮子湯	XO/HX에 의해 손상된 배양신경세포에서 산소자유기의 독성효과 및 한약추출물의 효과
송승연[52](2002)외	調胃升淸湯	XO/HX에 의해 손상된 배양해마신경세포의 세포독성 및 방어효과
이재홍[53](2002)외	熱多寒少湯	Hydrogen Peroxide에 의해 손상된 배양 해마신경세포에 미치는 영향
엄현섭[54](2002)	加味神仙不老丹	ibotenic acid 손상에 의해 유도된 痴呆 백서의 학습 및 기억장애에 미치는 영향
지규용[55](2002)	痴呆飮	해마손상 백서의 기억 기능 회복에 미치는 영향
박은혜[56](2002)외	六味地黃湯加減方	학습과 기억 능력에 미치는 영향에 관한 임상 연구
김보균[57](2003)외	調胃升淸湯	알츠하이머형 痴呆환자에 대한 효능
노상용[58](2003)외	健腦飮	해마손상백서의 기억 및 학습기능의 회복
조성훈[59](2003)외	調胃升淸湯	초기 알츠하이머 痴呆 환자의 인지기능 변화에 미치는 효과
심대식[60](2003)외	六味地黃湯加味	흰쥐 행동,인지능력 개선 및 해마에서의 pentraxin, PEP-19, transthyretin gene 표현에 대한 연구
박종수[61](2003)외	胎封飮	콜린성 신경세포손상 백서의 학습 및 기억에 미치는 영향
강연숙[62](2003)외	孔子大聖智枕中方	孔子大聖智枕中方의 기억증진 효과에 관한 실험적 연구
강승준[63](2004)외	指迷湯	CT105로 유도된 신경모세포종 세포주에서 抗痴呆 효과
엄현섭[64](2004)	加味神仙不老丹	βA 독성과 APPr에 미치는 영향
권형수[65](2004)외	洗心湯	CT105과발현 신경모세포종 세포주에서 세포자멸사 유도에 대한 형태학적 변화, 신경세포자멸사 및 DNA fragmentation 억제효과, 신경세포생존률, Zymography assay, 면역조직화학분석법 이용, 단백질 발현 억제에 대한 현미경적 관찰
황선미[66](2004)외	供辰丹	CT 105로 유도된 알츠하이머 痴呆에 대해 THP-1, PC-12에서의 물질생성 및 기억장애에 미치는 효과
정효창[67](2004)외	供辰丹	초기 알츠하이머형 痴呆 환자 33명을 대상으로 100일간 공진단 복용후 나타난 변화를 K-DRS를 이용하여 분석

김보경[68](2004)외	精神湯	The effect of Jeongshin-tang on interleukin-1β and β-amyloid-induced Cytokine production in human brain astrocytes
임준모[69](2005)외	石菖浦遠志散	신경아종 Neuro2A세포주에서 H2O2생성 변화에 따른 방어효과
민상연[70](2005)외	補中益氣湯加味方	흰쥐의 성장과 학습 및 기억에 미치는 영향
유진석[71](2005)외	星香正氣散	hypoxia-reoxygenation에 손상받은 Mouse neuroblastoma 2a 세포에 미치는 영향
문하경[72](2005)외	淸肺瀉肝湯	Hypoxia-Reoxygenation에 의해 손상받은 Mouse Neuroblastoma 2a Cells에 미치는 영향
주입산[73](2005)외	淸心蓮子湯 太陰調胃湯	Wistar rat의 MDA에 미치는 영향
염창섭[74](2005)외	健腦湯	Hypoxia-Reoxygenation에 의해 손상받은 Mouse Neuroblastoma 2a cells에 미치는 영향
엄효진[75](2005)외	健腦湯	초기 알츠하이머형 痴呆환자에 대한 효능
정성욱[76](2005)외	祛風至寶丹	MACO 흰쥐모델에서 Morris 수중미로와 방사형 미로 측정을 통한 행동기억력 변화와 뇌신경세포의 변화 측정
하수영[77](2006)외	聰明湯 山査聰明湯	알츠하이머 병태모델에 미치는 영향
박지운[78](2006)외	聰明湯 木槿皮聰明湯	CT105로 유도된 Alzheimer's disease 병태 모델에 미치는 영향
오영진[79](2006)외	聰明湯 香附子聰明湯	추출물, 나노분말 제형을 이용한 痴呆에 관한 연구
정인철[80](2006)외	聰明湯 木槿皮聰明湯	CT105로 유발된 Alzheimer's disease 병태 모델에 미치는 영향
이상룡[81](2006)외	聰明湯 山査聰明湯	CT105로 유발된 Alzheimer's disease 병태 모델에 미치는 영향
임정화[82](2006)외	聰明湯 巴戟天聰明湯	열수추출물, 초미세분말제형이 microglia 및 기억력감퇴 모델에서의 행동기억장애의 변화 및 신경전달물질 변화 측정
김수연[83](2006)외	半夏白朮天麻湯	국소뇌허혈로 인한 痴呆 병태 백서에 미치는 영향
김건진[84](2006)외	壯元丹	CT105와 βA로 유도된 Alzheimer's disease 병태 모델에 미치는 영향
방재선[85](2006)외	加味寧神丹	CT105로 유도된 Neuro2A 세포주에서의 抗痴呆 효과
김상호[86](2006)외	天王補心丹	Hypoxia-Reoxygenation에 의해 손상 받은 Mouse Neuroblastoma 2a Cells에 미치는 영향
안상훈[87](2006)외	黃連解毒湯	Hypoxia-Reoxygenation에 의해 손상 받은 Mouse Neuroblastoma 2a Cells에 미치는 영향
안기영[88](2007)외	加減聰明湯	MCAO ischemia 유발 흰쥐에 있어서의 Morris수중미로장치를 통한 인지장애에 미치는 영향 및 AChE, ChAT의 변화 측정
최보윤[89](2007)외	却病延壽湯 合 增損白朮散	却病延壽湯合增損白朮散 열수추출물, 초미세분말제형이 Alzheimer's disease 병태 모델의 기억력 측정 및 허혈면적, IL-1β, TNF-α, CD68, CD11b 발현에 미치는 영향
김현수[90](2007)외	洗心湯	열수추출물, 초미세분말제형이 Alzheimer's disease 병태 모델에 미치는 영향

Table 6. 痴呆의 治法에 따른 복합처방 분류

구분	복합처방
補益精氣 補腎健脾	加味神仙不老丹(2) 六味地黃湯加味(2) 供辰丹(2) 大造丸 却病延壽湯 增損白朮散 益精地黃湯 加減固本丸
益氣養血 健腦益智	天王補心丹(2) 痴呆飮 補中益氣湯 加減補心湯 加味寧神丸 壯元丹
行氣活血 通竅醒腦	加減補陽還五湯
淸熱解毒	胎封飮 祛風至寶丹 黃連解毒湯
豁痰化濁 開竅醒神	聰明湯(7) 洗心湯(3), 木槿皮聰明湯(2) 山査聰明湯(2) 健腦湯(2) 星香正氣散(2) 石菖浦遠志散, 半夏白朮天麻湯 補益淸腦湯 巴戟天聰明湯 香附子聰明湯 指迷湯 孔子大聖智枕中方 精神湯

(3) 한약재 이외의 치료기술을 이용한 연구

단미, 복합 처방 등의 고전적인 痴呆 연구 방식 이외에 레몬 오일, 쥬니퍼 오일 등의 오일류 연구와 代金飮子약침, 鹿茸약침, 봉약침, 人蔘약침 등의 약침 관련 연구, 그리고 기존 호침을 사용한 경혈 및 전침의 효과 연구 등 다양한 치료 기술을 사용한 痴呆 관련 연구가 다각화되어 활발하게 이루어지고 있었다.

Table 7. 한약재 이외의 치료기술 연구(총 10例)

저자(연도)	대상	재료	방법	평가기준	결과
김준한[91] (2000)외	CCF-STTG1세포	레몬 오일	사람의 뇌 성상세포주인 CCF-STTG1 세포에 heat block을 가한 뒤 나타나는 세포자멸사에 있어서의 레몬오일의 효과를 관찰	세포배양 및 열충격처리 후 PI 염색에 의한 세포자멸사 분석 세포생존도 측정	열충격으로 유도되는 사람의 뇌 성상세포에 있어서의 세포자멸사는 레몬오일에 의해 유의하게 억제되었다.
김태형[92] (2000)외	CCF-STTG1세포	쥬니퍼 오일	사람의 뇌 성상세포주인 CCF-STTG1 세포에 heat block을 가한 뒤 나타나는 세포자멸사에 있어서의 쥬니퍼오일의 효과를 관찰	세포배양 및 열충격처리 후 PI 염색에 의한 세포자멸사 분석 세포생존도 측정	열충격으로 유도되는 사람의 뇌 성상세포에 있어서의 세포자멸사는 쥬니퍼오일의 caspase-3의 활성을 통해 유의하게 억제되었다.
김민수[93] (2003)외	웅성 SD계 흰쥐 24마리	인삼 약침	인삼약침이 에탄올 중독 흰쥐의 해마에서 c-fos 발현에 어떠한 작용을 하는지를 알아보기 위해서 면역조직화학 염색법을 통해 관찰	면역조직화학을 통한 해마의 CA1, CA2 - 3, dentate gyrus 영역의 c - fos - positive neuron을 측정	실험동물에 에탄을 투여시 해마의 각 영역에서 c-fos의 생성이 모두 억제되었으나 인삼약침을 병용하여 투여한 경우 이러한 감소가 다시 증가하였다.
이창현[94] (2003)외	DBA 생쥐 30마리	호침 pseudo-rabies virus	pseudoravies virus중 하나인 PRV-Ba-Gal을 痴呆관련 경혈인 외관,내관,삼음교,현종에 주입하여 조직화학염색하여 관찰	염색 후 중추신경계투사 표지영역관찰 α,δ파의 변화	투사영역 중 痴呆관련 뇌영역 표지 경혈은 내과,외관이었으며, 특히 외관은 기억과 관련된 해마의 CA1,2,3 영역과 감정과 관련된 편도핵에 강하게 표지됨
박우순[95] (2001)외	痴呆 노인 20명	호침 전침	신맥,조해 자침 후 지속시간 180㎲ 주파수2㎐ 최대전류10㎃로 15분간 양측 자극 후 뇌파 3회 측정	침시술전,중,후로 구분하여 비선형분석. paired t-test로 통계처리	痴呆 환자 전침 자극시 뇌기능의 급격한 변화 및 상관관계 관찰됨
김성옥[96] (2005)외	웅성 SD계 흰쥐	녹용 약침액	focal ischemia 유발 후 immunohistochemistry (cresyl violet염색, AChE,ChAT염색)을 통해 발현을 살피고, 방사형 미로학습으로 오,정선택률 조사	방사형미로학습주로 정,오선택률 조사 신경세포손상방어효과 관찰(cresyl violet) AChE ChAT 발현	공간학습능력 및 신경화학적변화에서 뉴런의 보호작용에 일정한 효과가 있음 약침액의 농도에도 일정한 영향이 있음
김현중[97] (2006)외	웅성 SD계 흰쥐	대금음자 약침액	에탄올 2g/㎏의 용량으로 1일1회,5일간 투여후 약침자극 및 BrdU 복강내 주입 조직처리 후 BrdU 면역조직화학염색하여 NADPH-d조직화학법 통해 조직관찰 및 영상 분석	혈중알콜농도 해마치상회의 BrdU, NADPH -d 양성세포 발현 해마 CA - 1,2,3에서 NADPH-d 양성세포발현	실험동물에 알코올 투여시 해마에서 뇌신경세포의 생성과 NOS 신경세포의 발현성이 정상군보다 억제되나 대금음자 병용 투여시 증가
이태호[98] (2006)외	웅성 SD계 흰쥐	대금음자 약침액	면역조직화학 염색법을 통하여 대금음자가 알코올 독성이 유발된 흰쥐의 해마에서 c-Fos 발현에 미치는 영향	해마 CA1, CA2, CA3, Dentate Gyrus에서 Fos 양성 신경세포의 발현	실험동물에 알코올 투여시 해마의 각 영역에서 c-Fos의 생성이 모두 억제되었으나 대금음자 병용 투여 후 다시 증가 하였다.
송정열[99] (2006)외	웅성 ICR계 흰쥐	0.84 or 1.67 ㎍/㎏ BV	Scopolamine 복강낸 주입으로 기억장애를 유발시킨 실험용 생쥐의 정맥내와 뇌실내에 각각 봉독을 주입하여 봉독이 기억장애에 미치는 영향을 조사	수동회피실험 및 수중미로실험을 통해 흰쥐의 기억장애 개선 효과를 관찰	실험군이 대조군에 비해 transfer latency의 유의한 증가를 보이고 수중미로 실험에서 실험군이 대조군에 비해 탈출거리 및 시간의 유의한 감소를 나타냄
송정열[100] (2006)외	웅성 ICR계 흰쥐	0.84 or 1.67 ㎍/㎏ BV	Scopolamine 복강낸 주입으로 기억장애를 유발시킨 실험용 생쥐의 정맥내와 뇌실내에 각각 봉독을 주입하여 봉독이 AChE 활성도에 미치는 영향을 조사	AChE assay를 통해 실험군과 대조군의 AChE 활성도 비교 관찰	대뇌피질 및 해마에서 scopolamine으로 증가된 AChE 활성도는 실험군이 대조군에 비해 유의한 감소를 나타냄

(4) 사상체질방을 활용한 실험 연구

기존의 후세방 이외에도 이제마가 주창한 사상체질 관련 처방의 痴呆 치료 활용에 대한 임상 연구가 활발하게 진행되고 있으며, 주로 太陰人 처방과 少陽人 처방이 많이 활용되고 있었다.

2000년 이후 사상체질처방을 활용한 痴呆 연구는 총 7例가 보고되었다. 황[51] 등은 淸心蓮子湯을, 송[52], 김[57], 조[59] 등은 調胃升淸湯을, 이[53] 등은 熱多寒少湯을, 문[72] 등은 淸肺瀉肝湯을, 주[73] 등은 淸心蓮子湯 및 太陰調胃湯을 활용한 痴呆 연구가 이루어졌는데, 7例 모두 太陰人 처방 관련 痴呆 연구가 이루어졌음을 알 수 있었다.

3. 주요 실험모델 분석

주요 한의학 관련 학회지의 실험논문을 분석한 결과 痴呆 연구의 주된 병태모델 및 실험모델기법은 크게 다음과 같이 분류할 수 있었다.

Table 8. 주요 실험모델 분석

痴呆 병태모델 유발기전	실험측정지표
〈 동물실험 〉 * 알츠하이머 痴呆 쥐 병태 모델 - 자연노화유도 - 세포독성유도; 예) CT105, LPS, scopolamine, rIL-1β, SP, PMA, H_2O_2 , ibotenic acid, 192 saporin 주입 - 전기충격 - 전기적 자극을 통한 nbM 손상 * 혈관성 痴呆 쥐 병태모델 - global ischemia 유발	〈 행동실험 〉 * 실험용 동물의 인지, 학습관련행동 측정 - Morris 수중 미로 실험 - T 수중 미로 실험 - 방사형 미로 실험 - 능동회피, 수동회피 실험
	〈 생화학적지표; Neurochemical substance 〉 * 체내 뇌신경염증, 세포사 이후 발현되는 병리산물 측정 - proinflammatory cytokine(TNF-α, IL-1β, IL-6, ApoE, S100β) - AChE - MDA(지질과산화도)
- focal ischemia(MCAO) 유발 - permanet/ Trasient - L-NAME, NOS억제제 투여 * 알콜성 痴呆 쥐 병태 모델 - 혈중 알콜 투여	- 뇌조직내 CD68, CD11b 세포수 분석 - 미토콘드리아의 막전위측정; Bcl-2protein 발현 변화 - Caspase-3 농도 측정(Neuro2A 세포사멸시사) - APP발현(신경세포의 파괴 시사) - LDH활성도(CT105발현에 의한 세포자멸사확인) - C-protein(신경독성유발) * western blot 분석; HO-1 protein * NOS 측정 * Zymography assay - gelatinase, collagenase(단백질분해효소 분비촉진) * SOD 측정 * free radical 측정 * telomerase(노화 방지 효소) - MTT, NR, SRB, Neurofilament 정량 * sAPP(cGMP level 증가; 신경세포보호작용) * 뇌혈류조절인자 측정; NO
〈 세포실험 〉 * 알츠하이머 세포 모델 예) Hippocampus, Neuro2A, mLFC, PC-12 세포주, THP-1 세포주에 βA, LPS, SP, rIL-1β, PMA, CT105 주입 SH-SY5Y, SK-N-SH 세포주에서의XO/HX 처리 * 혈관성 세포괴사 모델 예) 뇌혈관의 폐색 Hypoxia & Reoxygenation 처리	〈 조직염색법; histochemistry 〉 - 뇌조직(brain hippocampus etc.) TTC, cresyl violet 염색을 통한 허혈상태 분석 및 pygmidal neuron 수 측정 - ChAT, AChE 등의 신경전달물질 활성도 측정 - Neuro 2A 세포독성에서 DCF-DA염색(형광변화)을 통해 H_2O_2 생성변화 관찰 - Hoeschst염색을 통한 DNA 분절현상 관찰 - Hematoxylin & neosin 염색 - Bradford 염색
	〈 분자생물학적 기법 〉 - MTT assay - LDH assay * mRNA 측정(RT-PCR, cDNA PCR) - AChE, G3PDH, NOsⅡ, IL-6, IL-1β, PS-1,2 * DNA fragmentation 분석 * Gene ; micro array 관찰 - pentraxin(痴呆유발인자) - PEP-19(신경세포퇴화억제) - transthyretin(신경세포보호, 기억력향상작용)

1) 동물실험에서 痴呆 병태모델

과거 초창기 痴呆 모델의 실험연구에서는 월령과 체중만을 고려, 단순하게 자연 노화된 실험용 동물을 이용하였다.

최근 실험연구에서는 단순 노화보다는 알츠하이머의 병리산물로 알려진 신경독성물질을 주입하거나, 세포 처리하여 신경세포를 사멸하키거나, 독성을 유발하는 실험이 주로 보고되었다.

알츠하이머형 痴呆는 βA, Estrogen, appolipoprotein E, PS, oxidants, 염증, 사고에 의한 손상, 신경전달물질, 신경영양인자 등의 많은 유발인자가 관여한다고 알려져 있다. 이중 대표적인 가설은 PS 유전자들의 돌연변이와 APP의 과다 생성으로 인해 βA의 과량생산으로 침착된 노인반이 유발한 신경독성의 신경세포 파괴로 알려져 있다.

APP는 21번 염색체에 위치한 단백질로서 21번 염색체가 3개인 다운 증후군 환자에서 30~40대의 조기 痴呆현상을 빈번히 나타내고 그 환자의 뇌에서 노인반과 신경섬유다발이 발견되는데, 이는 유전자 수가 증가한 효과에 의해 APP가 과도하게 생성되었기 때문으로 추측되며, 알츠하이머병환자의 기저전뇌와 해마 부위에서 APP의 유전자 발현이 증가되고 노화된 성유아세포에서 APP 유전자 발현이 증가된다고 보고되고 있다. 이러한 큰 APP가 잘라져서 βA가 생성되는데, APP는 다양한 molecular weighet form이 있어서, βA Sequence를 포함한 Amino acid의 수에 따라 APP695, APP751, APP770 등으로 나뉜다. βA는 그 자체가 신경독성이 있는 것이 아니라 2차적으로 glucose의 부족이나 Amino toxicity를 자극하여 신경세포가 상처받기 쉬운 상태가 됨으로써 痴呆증상이 유발한다고 한다. 특히 痴呆의 주증상인 기억력감퇴는 뇌조직 내에서 choline계 활성이 감소되어 acetylcholine을 만들어내는 신경세포의 퇴화 때문이며, 이 현상은 AChE의 증가로 인해 더욱 심화된다[19].

최근에는 이러한 APP 일부분인 CT-105가 βA보다 더 독성이 있다는 연구보고 및 βA를 직접 뇌에 주사하면 주입 부위의 신경세포가 죽는다는 보고가 있으며 그에 따른 βA와 CT-105의 독성기전에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. βA의 과잉이 뇌 안에서의 항산화 작용을 억제하고 ROS의 생산을 증가시키며 세포내 Ca 항상성의 파괴를 초래함으로써 노인반을 형성하고 신경독성을 나타내는 것으로 알츠하이머형 痴呆모델에 주로 사용되고 있다.

이외에도 痴呆를 포함한 각종 뇌질환에서 관찰되는 cytokine 분비 증가현상 등과 같은 유사반응을 유발하는 효과적인 물질로, 세포막 수용체인 CD14에 결합하여 microglial cell을 활성화시키는 LPS를 투여한 痴呆병태모델, 절후부교감 신경이 분포된 표적장기에서의 acetylcholine의 작용, 무스카린성 수용체 흥분효과를 봉쇄하는 항무스카린성 약물인 Scopolamine 주입, 신경독성물질인 H_2 O_2 의 주입, 신경세포독성 유도물질인 192saporin, ibotenic acid 등을 활용한 痴呆병태모델 연구, nbM 전기 자극 손상을 이용한 痴呆병태모델연구, 혈관성 痴呆 쥐 병태모델 연구 등이 이용되고 있었다.

(1) 화학물질을 이용하여 세포 독성을 유발한 AD 병리 모델 연구

뇌신경세포의 노화과정에서 형성된 βA가 세포내에 축적되어 일어나는 세포독성유발현상을 활용하여, 신경아종세포 Neuro2A에 βA peptide를 처리한 세포사멸기전과 세포독성에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 최근에는 mLFC, PC-12 세포주, THP-1 세포주 등에 βA, CT-105, LPS, rIL-1β 등의 신경 독성 물질을 주입하는 복합적인 실험모델 등이 등장하여

다각적인 痴呆 병태 모델이 이용되고 있음을 알 수 있었다.

(2) L-NAME을 이용한 기억손상 병리 모델 연구

알츠하이머병의 연구를 위한 여러 병리모델을 응용한 연구 외에도 여러 실험적 모델이 사용되고 있는데, Nitric oxidae(NO)는 Retrograde messenger로서 Hippocampus에서 LTP 형성에 중요한 역할을 담당하고 있으며, 이 NO의 생성에 관여하는 nitric oxide synthase작용을 방해하는 L-NAME(NOS inhibitor)의 약물투여로 뇌혈류를 감소시키고 해마의 long-term potentiation 억제에 의한 학습 및 기억 장애를 유발시키는 모델을 사용하는 방식이 있다.

(3) 192 saporin을 이용한 병리 모델 연구

화학적, 외과적, 전기적 방법보다 훨씬 특이적이고 효과적인 세포상해 도구로써 CBF(cholinergic basal forebrain)의 뉴런에서 고도로 발현되는 세포표면항원을 대상으로 하며, 이 항원은 콜린생성을 하지 않는 인접 뉴런들에서는 발현되지 않는다. 콜린생성 전뇌기저의 medial septum, diagonal band of broca, 전뇌기저 콜린생성 뉴런의 nucleus basalis of Meynert, 소뇌의 Purkinje 뉴런에 특이적으로 작용하며 주로 동물을 모델로 한 행동 연구, 알츠하이머병과 같은 뉴런의 손실 연구, 손상에 대응하는 다른 기관들의 유연성 등의 연구에 주로 활용된다.

(4) ibotenic acid을 이용한 신경독소 손상 병리 모델 연구

흥분성 독성 신경 전달 물질인 glutamate와 구조적으로 유사한 ibotenic acid는 glutamatergic neurotransmission을 파괴하는 한편 basal forebrain에서 cholinergic neuron의 고갈(depletion)을 일으켜 신경세포를 손상시키는 물질이며, stereotaxic 방법을 이용하여 뇌에 주입하면 콜린성 신경 섬유가 손상된 동물 모델을 만들 수 있다.

(5) 뇌허혈손상을 이용한 병리 모델 연구

주로 중풍이나 뇌경색, 혈관성 痴呆 등의 임상효능에 대한 기초실험모델로서 많이 활용되는 방법으로 뇌신경의 혈류순환을 저해하거나, 허혈을 유발하여 뇌신경세포를 손상시켜서, 인지, 기억, 학습에 대한 한약의 효과를 연구하는 실험방식이다. 보통 전뇌허혈(global ischemia)와 국소뇌허혈(focal ischemia, MCAO)의 방법으로 구분할 수 있으며, 세포 또는 조직배양 실험모형에서는 신경세포나 뇌해마조직의 장기양 조직절편을 배양하여 산소를 차단하고(hypoxia-reoxygenation) glucose를 박탈하는 방법으로 허혈손상을 유발하는 방법이 이용되었다. 그러나 실험동물의 혈압이나 체온, 신체상황이나 뇌손상정도, 한약물의 BBB 통과 등의 문제점이 있는 것으로 알려져 있다.

최근 연구에서는 장기양조직절편배양(OHSC; organotypic hippocampal slice culture) 방법을 통하여 뇌해마의 조직을 이용하여 기존에 중풍연구에 이용된 단점을 보완하여 뇌허혈 연구 모델이 활용되기도 한다. 이 방법은 살아있는 장기나 조직과 거의 같은 신경세포의 형태와 조직구성 상태에서 약물의 효능을 실험할 수 있어서 신경생리학적 또는 신경약리학적 효능 연구를 할 수 있으며, 혈관성 痴呆 연구에 대해 유의한 실험모델 방식으로 볼 수 있다.

(6) 혈중 알콜 투여를 통한 병리 모델

알콜 중독으로 인한 중추 신경계에 관한 여러 가지 연구가 이루어지고 있는데, 알코올 투여시 어린 쥐는 해마의 대부분의 영역에서 c-fos의 발현이 장애 받으며 농도가 높아질수록 그 정도가 심해진다고 보고되었다[101]. 또한 알콜 투여시 뇌의 다른 부분과 달리 해마에서는 선택적으로 c-fos의 발현이 억제되며[102], 경험을 매개로 하여 기억하는 능력을 낮추어 결

국 알콜이 해마 의존성의 기억과 학습 능력에 영향을 미친다[103].

(7) 자연 노화 모델

자연 노화된 40주령 이상의 wistar rat을 이용한 연구 모델을 말한다.

(8) 기타 병리 모델 연구

이외에 전해질 손상, 스트레스 유도로 인한 손상 등 다양한 학습과 기억에 관련된 신경회로의 손상을 이용한 병리 모델이 타 학술지에서 소개되어지거나 활용되고 있었으나, 저자가 조사한 한의한 관련 논문에서는 인용되지 않았다.

2) 실험용 동물의 기억, 인지 학습 등 행동실험

본 저자가 조사한 88편의 실험 논문 중 41例의 동물 실험(2가지 이상 모델 중복 연구 1例 포함)에서 Morris water maze를 활용한 동물 실험은 35例, 방사형 미로 학습 실험을 활용한 동물 실험은 2例, 수동 회피 실험 모델을 이용한 동물 실험은 5例였다.

(1) Morris water maze 실험 모델

Morris water maze 방식은 직경 90CM 이고 높이가 30cm 인 수조로 수온이 28도인 수돗물을 2/3 정도 채우고, 그 안에 생쥐가 올라갈 수 있는 직경이 10cm 인 원통형 platform을 설치한 것이다. Morris water maze에서 1일 1회 학습시 30초 이내에 pool에서 platform으로 올라가는 생쥐를 선별하여 실험군과 대조군을 비교하여 행동과 기억 등을 videotrack(animal and human being behavior analysis system)을 이용하여 측정하는 실험이다.

(2) 방사형 미로 학습 실험 모델

방사형 미로 학습 실험 모델은 목재로 제작된 8개의 통로가 중앙의 출발영역(central platform)을 중심으로 매 45도 각도(방사형)로 뻗어 나온 형태의 장치를 이용한다. 중앙 출발영역은 직경 50㎝인 원에 내접하는 정팔각형 상자로 높이는 25㎝이다. 주로는 출발 상자의 각 면에 뚫린 10×25㎝ 크기의 통로와 연결되어 있으며, 길이는 70㎝이고 동물이 바깥으로 나가지 못하게 하며, 주로의 끝에는 보상으로 제공하는 먹이나 물을 담을 수 있는 7×5×3㎝ 크기의 용기(음식접시)를 설치한다. 실험동물이 주로를 출입하는 행동을 videotrack으로 측정하여 실험동물이 각 주로를 방문한 횟수와 오류 여부를 계산하여 획득시행동안의 오행로를 선택하는 횟수를 기록함으로써 기억 및 행동실험을 측정한다.

(3) 수동회피 실험 모델

수동회피테스트는 동물의 인지능력을 확인하기 위한 방법으로 수동회피(passive avoidance test)를 관찰하기 위해 실험기구인 왕복상자는 가로×세로×높이가 50×15×40㎝이고, 바닥에는 전기 전도성 망이 깔려져 있는 shuttle box를 제작한다. 또한 상자는 칸막이문(10×10㎝)을 사용하여 반으로 나누어 25×15㎝의 방을 2개 만들어 20W 전구로 조명할 수 있도록 한다. 소음이 60dB 이하이고, 조명을 어둡게 한 방에서 실험을 실시한다. 칸막이로 나누어진 방 2개 중 한쪽(A)에 실험동물을 넣고 1,500lux의 조명을 켜면서 칸막이를 열어주면 실험동물은 방안을 여기저기 살피다가 조명이 없는 건너편 방(B)으로 들어가는데 이때 자동적으로 칸막이가 닫히도록 설계한다. 불을 켜면서 칸막이가 열릴 때부터 칸막이가 닫힐 때까지의 시간을 측정함으로써 도달시간을 측정하는 훈련을 시행한 후 실험동물에게 어두운 방과 방바닥 쇼크를 주는 관계를 기억하게 하여 실험군과 대조군에 약물을 투여 후 기억여부를 측정한다.

3) 痴呆모델에서 생화학적 병리산물측정

(1) Cholinergic system에 작용하는 인자들

에 대한 실험모델

cholinergic system은 신경전달물질인 Acetylcholine, Ach의 합성효소인 ChAT, Ach 전달물질의 수용체가 포함되는데, 그 중 AChE는 cholinergic system에 존재하여 신경전달물질인 Ach을 가수분해시켜 수용체의 정상적인 기능을 유지시키며 Ach의 생합성에 필요한 choline을 공급함으로써 신경계가 원활하게 작용하는데 매우 중요한 역할을 하게 된다. hippocampus와 신피질로 투사하는 기저전뇌 콜린계 신경단위의 상실 즉, medial septum, digonal band, nucleus basalis of Meynert에 있는 choline계 신경단위의 상실로 인해 투사 부위인 대뇌피질 및 hippocampus 부위에서 pre-synaptic choline계 지표가 극도로 감소하게 되며, basal forebrain cholinergic system내의 ChAT 활성도 감소는 acetylcholine 감소를 초래하고 이와 같은 hippocampus에서의 cholinergic receptor의 밀도변화는 헌팅톤 무도병, 알츠하이머병과 같은 질환처럼 기억력 및 여러 학습능력 저하와 집중력의 이상을 유발하게 된다.

(2) 신경세포사멸에 작용하는 인자들에 대한 실험모델

뇌의 astrosyte와 microglial cell 등의 신경교세포에서 생성되는 proinflammatory cytokines에 의해 신경세포의 사멸이 촉진된다고 보고되고 있다. 이는 물리적 뇌손상, 감염, 및 염증반응 등으로 인하여 Blood brain barrier가 손상되면 면역계 세포들이 중추신경계로 침입하여 활성화된 astrocyte 및 microglia cell이 IL-1, IL-6, TNF-α 등의 Proinflammatory cytokines를 과다하게 분비하여 뇌에서의 cytokine 항상성이 파괴되고, 중추신경계에 염증반응이 일어난다는 가설로, 최근 痴呆 연구에서는 이와 관련된 연구가 활발하게 이루어지고 있다. 정상상태의 뇌에서 astrocyte 및 microglial cell은 cytokine들을 미량 분비함으로써 뇌의 생체 항상성을 유지하는데 기여하지만, 비정상상태에서는 Astrocyte의 주요자극인자인 IL-1 및 TNF-α를 생산하여 Astrocyte를 활성화시키고, 자극된 Astrocyte는 IL-6, IL - 8, TNF-α, GM - CSF, IL-5 등의 cytokine을 생성시키고 활성산소의 일종인 peroxynitrite를 유도함으로써 신경세포사멸을 야기한다. 특히 βA가 침착된 노인반 주변의 Microglial cell은 βA에 의해 활성화 되어 IL-1, TNF-α 등의 Proinflammatory cytokine을 생성함으로서 알츠하이머와 연관된 주요 실험모델로 활용되고 있다.

뇌손상, 중추신경계감염, AD 등에서 astrocyte의 가장 특징적인 표식자로서 GFAP를, microglial cell의 가장 특징적인 표식자로 Cd68, CD11b을 들 수 있으며, astrocyte와 microglial cell은 신경교세포로서 염증반응 cytokine에 의해서 신경세포의 사멸을 촉진시키는데 알츠하이머병환자에서는 GFAP, CD68, CD11b 가 증가한다고 한다.

(3) Free radical 자유 유리기설을 이용한 실험모델

인체에 흡입된 산소의 일부가 superoxide anion, hydroxy radical, hydrogen peroxide등과 같은 활성산소로 변환되어 지질의 과산화반응도(MDA)를 진행시켜 세포의 괴사, DNA에 대한 세포손상을 유도하여 생체의 기능을 약화시킴으로서 노화가 진행되며, 인체는 활성산소와 독성으로부터 조직을 보호하고 항상성을 유지하기 위한 자체 방어기전으로 SOD, Catalase등의 효소를 가지고 있다는 이론으로 노화의 정도와 항노화 효과를 측정하는 기준으로 많이 연구되고 있다.

(4) 세포활성도 및 세포독성 측정을 통한 실험 모델

세포활성도 측정(MTT assay)는 세포의 생

존효과를 측정하기 위한 방법으로 이용된다. 즉 MTT 시약이 tetrazolium salt로써 세포내로 흡수되면 미토콘드리아의 기능이 정상적일 때는 대사적 환원이 일어나 푸른 색의 formazen이 형성되는데 그 용해도가 매우 낮아 침전물을 형성하게 되고, 이 축적된 침전물 양이 많을수록 곧 세포의 환원력이 좋은 것이므로 미토콘드리아와 소포체의 능력을 이런 원리를 이용해 간접적으로 측정할 수 있다.

세포독성 측정(LDH assay)는 세포의 괴사 정도를 평가하는 것으로, LDH(lactate dehydrogenase)는 세포질에 존재하는 효소로서 정상시에는 세포막을 투과하지 않지만 세포막이 손상을 입을 경우 세포외로 분비되어 배지내로 방출되므로 LDH의 활성의 감소는 곧 활성산소에 의한 세포막 손상으로부터의 보호효과, 즉 결론적으로 세포괴사로부터의 방지효과로 해석할 수 있다.

4) 조직염색법에 의한 실험모델

(1) 신경전달물질과 Acetylcholinesterase의 억제에 대한 실험

Acetylcholine, dopamine, serotonin, GABA 등의 신경전달물질은 노화에 따라서 감소한다고 알려져 있다. 이 중에서도 특히 알츠하이머 痴呆의 주증상인 기억력 감퇴 현상은 콜린성 신경계와 밀접한 관계가 있다고 연구되고 있다. 대개 아세틸콜린 합성 전구체로서 Lecithin, 수용체 활성제로서 RS-86, nicotine등이 알려져 있으며 아세틸콜린 분해 억제제로서 FDA의 승인을 받아 국내에 시판중인 Tacrine과 E2020등이 인지기능향상에 사용되고 있는 대표적인 아세틸콜린 신경전달물질 분해를 막아주는 약물들이다. 이러한 약물들이 주는 효과는 여러 가지 문제점과 단점을 가지고 있지만, 현재까지는 어떠한 뇌기능 개선제보다 알츠하이머병의 1차 증상인 기억력 감퇴에 효과가 우수한 것으로 알려져 있다. 이러한 AChE를 측정하기 위해 뇌 조직을 PBS에 3회 정도 세척 후 0.1M sodium hydrogen phosphate buffer 325㎖에 acetylcholine iodide 250㎎을 녹인 용액에 0.1 M sodium citrate 25㎖, 30mM copper sulfate 50㎖, 5mM potassium ferricianide 50 ㎖, 증류수 50㎖를 넣어 혼합한 후 엷은 녹색을 나타낼 때, 뇌 조직을 넣고 실온에서 1~2시간 배양하여 광학 현미경으로 관찰하는 AChE 염색법을 이용한다.

(2) 해마세포등에서의 ChAT 활성도 측정

알츠하이머병에서는 대뇌의 측두엽, 전두엽, 두정엽의 일차연상역이 특히 영향을 받으며 해마와 편도체도 심하게 영향을 받는다. 특히 해마의 CA1부위에서 pyramidal cell이 선택적으로 손상되는데, 알츠하이머병환자는 presynaptic neuronal marker의 생성에 관여하는 효소, 특히, ChAT의 활성도가 측두엽, 해마와 편도에서 약 50~90% 정도 감소한다. 또한 알츠하이머병의 1차 증상인 기억력 감퇴증상은 choline성 신경계와 밀접한 상관이 있으며, 아세틸콜린성 신경세포가 주로 외치한 medial septum에 흥분성 신경독소인 192 saporin과 ibotenic acis를 주입하여 직접적으로 중추신경을 파괴할 뿐만 아니라 해마로 투사되는 신경세포를 손상시켜 유도된 痴呆모델도 활용되고 있다. 이러한 ChAT를 측정하기 위해 실험동물의 뇌조직을 고정시킨 후 20% sucrose가 함유된 PBS에 넣어 4℃에서 하루 보관한 후 절단하여 PBS로 수차례 씻은 후 primary rabbit polyclonal AChE antibody를 사용하여 염색과정을 거친다.

5) 분자생물학적 실험

최근에는 특정 병리산물이나 생화학적 기법보다도 분자생물학적 기법으로 통한 유전자 발

현분석을 통한 實驗硏究가 활발하게 진행되고 있다. 주로 CT-105나 rIL-1β 와 LPS를 각각 첨가한 후 원심분리 처리하여 RNA를 분석한다. 痴呆의 병리요인으로 밝혀진 APP는 21번 염색체에 encode되어 있는 단백질로 21번 염색체가 3개인 다운증후군 환자의 경우 30, 40대 조기 痴呆현상이 있다고 한다. 알츠하이머병 환자의 기저전뇌와 해마부위에서 APP유전자 발현이 증가되는 것이 노화와 痴呆의 형성과 관련이 잇을 것으로 보인다. 보통PC-12 세포주 등에서 APP, AChE 유전자 발현을 관찰하여 대조군에 대해서 한약투여군이 유의미한 변화를 관찰하여 알츠하이머병의 예방과 치료에 影響을 관찰하는 실험이 주를 이룬다.

4. 기존 실험연구의 문제점과 제언

1) 발생기전 연구에 대하여

痴呆는 일반적으로 Cortex와 Hippocampus 부위에 생성되는 APP의 단백질의 침착에 의해 일어나므로 우선 발생기전에 대한 연구가 우선시 되어야한다. 하지만 명확한 한의학적인 기전연구결과가 미미한 상태이고, PS1, 2 같은 유전자연구와 Tau, ApoE 같은 단백질수준에서의 연구 또한 부족한 실정이다.

2) In vitro에 대하여

뇌질환 연구는 뇌퇴행성 질환을 대상으로 老化와 특정한 면역결핍에 의한 신경계의 문제를 다루기 때문에 신경계에 존재하는 반영구적인 세포주나 일차 세포주를 사용하는 것에 따라 세포내에 발현되는 단백질이나 전사인자, 전사 mRNA의 발현정도가 다르게 나타날 수 있다. 현재까지 보고된 세포주는 일반적인 경향을 알 수 있지만 정확한 치태양상을 이해하는데는 부족한 편이다. 따라서 痴呆 실험에는 mouse H19-7 hippocampus, rat HT22 hippocampus, astrocyte, microglia와 같은 세포주 뿐만 아니라 일차배양신경세포 등과 같은 치매 유발환경과 유사한 세포에서 연구되어져야할 것이다.

3) In vivo에 대하여

In vitro와 다르게 in vivo 상태에서 도출된 결과는 직접적으로 인간과 유사한 痴呆병태 모델을 유발하는 것이 중요한 데 여기에는 전세계적으로 많이 사용되는 동물모델로 APP, PS1, BACE, CT99/PS1, APOE4, Tau, APP/PS1/Tau의 동물모델이 최근에 많이 적용되는 양상을 보였다. 그래서 국외의 연구경향을 충족하기 위해서는 이런 동물병태를 사용하는 수준으로 향상시켜야 될 것으로 사료된다.

4) 유전자 도입방법에 대하여

지금까지는 동물조직에서의 유전자를 분석하는 경향으로 진행하였는데 앞으로는 유전자를 형질이입하거나 형질을 knockout 내지 knockdown 시키는 siRNA 기술도입이 필요한데, 이는 현재 전세계적으로도 이 방법에 의한 공통적인 기술표준으로 자리매김하고 있는 추세이다. 痴呆나 파킨슨씨병과 같은 퇴행성 질환은 특정세포 내에 존재하는 유전자의 결핍에 의해서 발병되는 양상이므로 이를 실제 동물이나 세포주에 lentivirus, adenovirus같은 바이러스성 형질도입을 통해 유전자를 knockout 혹은 knockdown 시키는 siRNA방법으로 痴呆 발병을 유도하는 방법을 통해 기전 및 치료약물 개발에 응용할 수 있을 것으로 기대된다.

5) 시료전처리방법에 대하여

일반적으로 약학적으로 성분을 분리하기 위해 유기용매에 의해 효과를 탐색하는 방법과 실제로 한의학에서 사용하는 수침에 의한 방법의 차이는 물성에 의해 좌우된다. 즉, 수침과

유기용매분획을 가지고 痴呆 모델에 적용시 어떤 경우에는 세포주가 반응하는 양상이 다르게 나타나는데 이는 세포에 미치는 약물의 내포화가 직, 간접인 양상에 따라 세포질이나 세포핵에 미치는 경향이 다르게 나타내는 것이다. 동일한 약물이라도 수침과 유기용매분획간의 효과가 다른 이유는 물성이나 약물의 극성 전하에 의한 세포 투과에 의한 것으로 볼 수 있다. 따라서 추출방법을 다변화하여 유효한 추출방법을 통해 전통적인 추출방법과 비교하여 치료효과가 높은 방법을 선택하여 이를 임상에 응용할 수 있도록 하고 제약화에 이바지해야 할 것이다.

6) 한의학적 임상적용에 대하여

임상적으로 痴呆에 대한 한의학적 진단과 변증에 대한 표준화 작업이 있어야 한다. 한의학 발전을 위해 혈관성 痴呆나 알츠하이머형 痴呆와 같은 현대 의학적 분류뿐만 아니라, 한의학적 진단 분류 역시 표준화하여, 임상적인 연구에서 효과 판정에 대한 임상 연구가 있어야 할 것이다. 실제로 많은 실험 연구들이 임상에서 활용될 수 있는 것인지 의문시 되는 경우도 많다. 아무리 연구가 많이 진행되고 실험성과가 우수하다 하여도 한의학적 체질과 진단에 맞추어 임상에서 실제 활용되어질 수 없다면 그 가치가 퇴색될 수밖에 없다. 임상에서 많이 처방되고 효과가 입증된 약물들이 실험에서 그 치료 기전 등이 입증되고, 이것이 임상에서 활용, 검증되는 피드백 시스템이 매우 필요하다. 한의학적 진단 분류에 부합하여 활용될 수 있는 진단-치료기술에 대한 지적 재산권 등의 보유와 외국학회의 발표, 다양한 특허 출원 및 그에 대한 지원 등이 필요하다.

또한 노령화되는 현대사회에서 痴呆는 21세기 주요한 의료성장산업이자 생명공학산업으로서 부가가치가 있다. 한의학 외에도 인간의 뇌에 대한 여러 학계의 연구와 식품, 약학, 농학, 의학 등과의 긴밀한 협조를 통하여, 전통의약관련 痴呆 치료 자원의 극대화와 제약 산업 등과 긴밀한 협조를 통하여 한의학적 痴呆 치료에 대해 한의계가 주도적으로 임해야 할 것이다.

Ⅳ. 결 론

2000년 1월부터 2007년 6월까지 발간된 한의학 관련 한국학술진흥재단 등재(후보) 학술지에 게재된 논문들 중 痴呆에 대한 실험적 연구를 검토하여 다음과 결론을 얻었다.

1. 2000년 이후 발표된 痴呆 실험 연구 논문은 총 88例로 한약재 중심의 연구가 가장 많이 이루어지고 있었고, 매년 증가추세였으며, 그 중에서도 동의신경정신과학회지에서 가장 많은 수(38例)의 痴呆 관련 논문이 게재되었다.
2. 痴呆 관련 실험 연구는 단미 30例, 복합처방 48例, 한약재 이외 치료 기술 10例로 연구되었고 사상체질방을 이용한 연구는 총 7例였으며 모두 太陰人 처방을 활용한 연구였다.
3. 병태모델은 痴呆유도를 위한 세포 독성 유발이 가장 많았고, L-NAME, 192 saporin, ibotenic acid을 이용한 경우, 뇌허혈손상모델, 혈중 알콜 투여, 자연 노화 등이 있었다.
4. 실험용 동물의 기억, 인지 학습 측정 실험은 주로 Morris water maze, 방사형 미로 학습 실험 모델, 수동회피 실험 모델을 이용하였다.
5. 痴呆 모델에서 생화학적 병리 산물은 주로 cholinergic system, 신경세포사멸, 자유 유리기설, 세포활성도 및 세포독성 등을 근거하여 연구되었고, 조직 염색법은 주로

AChE, ChAT 활성도 측정 등을 위주로 하였다.

6. 최근에는 연구기법 등의 발달로 유전자 발현 분석을 통한 실험 연구가 활발하였다.
7. 정확한 기전연구에 바탕을 둔 실험모델연구로 mouse H19-7 hippocampus, rat HT22 hippocampus, astrocyte, microglia 같은 세포주 및 일차배양신경세포와 APP, PS1, BACE, CT99 / PS1, APOE4, Tau, APP /PS1/Tau의 동물모델 사용, 유전자 형질이입을 응용한 siRNA 방법, 약물추출 방법에 대한 시료전처리방법, 한의학적 진단, 변증의 표준화와 단미, 처방별 data base 구축 등이 향후 발전적인 치매 연구를 위해 필요할 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부 한방치료기술연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임.(과제고유번호 : B070030)

참 고 문 헌

1. 이근후. 最新臨床精神醫學. 서울: 하나의학사. 1998: 138.
2. 李符永 譯. ICD-10 정신 및 행동장애 분류. 서울: 一潮閣. 1994: 63-66.
3. 민성길 외 篇著. 최신정신의학. 서울: 일조각. 2006: 203.
4. 전국한의과대학 신경정신과 교과서편찬위원회 편. 한의신경정신과학. 서울: 집문당. 2007: 327-328.
5. 안병철, 이윤호, 김이화, 이재동, 최도영, 박동석, 최용태, 남상수. 痴呆治療의 最近 硏究動向에 關한 考察. 大韓鍼灸學會誌. 1997; 14(2): 115-126
6. 김보경, 이상용. 痴呆의 치료 및 연구 동향에 대한 고찰. 대전대학교 한의학연구소 논문집. 1999; 8(1): 757-782
7. Swash M, Oxbury J. Clinical Neurology. NewYork. 1991; 1: 120-129.
8. Chapman CA, Yeomans JS, Blaha CD, Black JR. Increased striatal dopamine efflux follows scopolamine administered systemically or to the tegmental pedunculopontine nucleus. Neuroscience. 1997; 76(1): 177-186.
9. 유영수, 손정석. 七福飮이 노화 뇌조직의 생화학적 변화에 미치는 영향. 동의신경정신과학회지. 1997; 8(2): 25-37.
10. 이상룡, 김성현. 洗心湯이 뇌조직의 산화작용에 미치는 영향. 동의신경정신과학회지.1997; 8(2): 39-50.
11. 우주영, 김종우, 황의완, 김현택, 박순권. 調胃升淸湯이 흰쥐의 방사형 미로학습과 기억에 미치는 영향.동의신경정신과학회지. 1997; 8(1): 69-79.
12. 조윤숙, 황의완, 김현택, 박순권. 荊防地黃湯이 Alzheimer's disease 모델 백서의 학습과 기억에 미치는 영향. 동의신경정신과학회지. 1998; 9(1): 1-24.
13. 김희준, 윤철호, 정지천. 흰쥐의 뇌 astrocyte에서 amyloid-β25-35로 유발된 지질의 과산화와 항산화 효소계 및 NO 생성에 미치는 白殭蠶의 효과. 대한한방내과학회지. 2001; 22(3): 331-339.
14. 최혁, 김상호, 이대용, 안대종, 강형원, 류영수. CT105로 유도된 痴呆모델에서 石菖浦 수추출액이 미치는 영향. 동의신경정신과학

회지. 2002; 13(2): 173-194.
15. 정인철, 이상룡. 山査肉이 Alzheimer's disease 병태 모델에 미치는 영향. 동의생리병리학회지. 2002; 16(2): 279-288.
16. 채종걸, 정인철, 이상룡. 山査肉이 CT105로 유도된 Alzheimer's disease 병태 모델에 미치는 영향. 동의신경정신과학회지. 2002; 13(1): 1-24.
17. 김현수, 정인철, 이상용. 巴戟天이 痴呆병태 모델에 미치는 영향. 동의신경정신과학회지. 2003; 14(1): 45-58.
18. 윤상학, 정인철, 이상용. 香附子가 痴呆병태 모델에 미치는 영향. 동의신경정신과학회지. 2003; 14(1): 59-74.
19. 이성률, 강형원, 김상태, 류영수. 遠志와 石菖蒲 혼합추출액의 pCT105로 유도된 신경세포암 세포주에 대한 抗痴呆효과. 동의생리병리학회지. 2003; 17(4): 1037-1049.
20. 박승원, 이진우, 배현수, 신민규, 홍무창. 熟地黃이 기억과망각 속도에 미치는 영향에 대한 실험적 연구. 동의생리병리학회지. 2003; 17(1): 57-63.
21. 한원주, 김형수, 김상태, 김태헌, 강형원, 류영수. 遠志와 石菖蒲의 단독 및 혼합추출액이 CT105로 유도된 신경세포암 세포주에 미치는 영향. 동의신경정신과학회지. 2003; 14(2): 95-106.
22. 이상원, 김상호, 김태헌, 강형원, 류영수. 遠志 디클로로메탄분획이 CT105에 의한 신경세포 상해에 미치는 영향. 동의생리병리학회지. 2004; 18(2): 507-516.
23. 장현호, 최혁, 양현덕, 김상태, 김태헌, 강형원, 유영수. 釣鉤藤 디클로로메탄분획이 CT105에 의한 신경세포 상해에 미치는 영향. 동의생리병리학회지.
2004; 18(6): 1810-1820.
24. 최병만, 정인철, 이상용. 木槿皮가 CT105와 βA로 유도된 Alzheimer's disease 병태 모델에 미치는 영향. 동의신경정신과학회지. 2004; 15(2): 119-139.
25. 이상룡, 정인철. 木槿皮가 βA로 유도된 Alzheimer's disease 생쥐 모델에 미치는 영향. 동의생리병리학회지.
2004; 18(3): 797-807.
26. 정인철, 이상룡. 木瓜의 βA로 유도된 Alzheimer's disease 생쥐 모델에 미치는 영향. 동의생리병리학회지.
2004; 18(6): 1795-1804.
27. 박지운, 이상용, 정인철. 日黃連이 痴呆병태 모델에 미치는 영향. 동의신경정신과학회지. 2004; 15(1): 87-100.
28. 박철환, 정인철, 이상룡. 大黃이 Alzheimer's disease 병태 모델에 미치는 영향. 동의신경정신과학회지.
2005; 16(1): 67-80.
29. 강상렬, 이소연, 윤현덕, 신오철, 박창국, 박치상. 半夏가 CT105에 의한 신경세포 상해 및 백서의 기억에 미치는 영향. 대한한의학회지. 2005; 26(3): 27-42.
30. 장우석, 이소연, 윤현덕, 신오철, 박창국, 박치상. Sodium Cyanide로 유도된 신경아세포종 세포주에서 吳茱萸의 신경상해 보호효과. 대한한의학회지. 2005; 26(3): 135-145.
31. 장현호, 류승준, 한원주, 김경렬, 류희영, 김태헌, 류영수, 강형원. 백서의 기억능력에 대한 釣鉤藤 디클로로메탄분획의 효과. 동의신경정신과학회지. 2005; 16(1): 119-128.
32. 김명진, 정인철, 이상용. 木瓜가 CT105와 βA로 유도된 Alzheimer's disease 병태 모델에 미치는 영향. 동의신경정신과학회지.
2005; 16(1): 97-118.
33. 김영표, 정인철, 이상룡. 黃柏이 Alzheimer's disease 병태 모델에 미치는 영향. 동의생리병리학회지.

2005; 19(1): 130-138.
34. 이승희, 정인철, 이상룡. 상산이 Alzheimer's disease 병태 모델에 미치는 영향. 동의신경정신과학회지, 2005; 16(1): 80-94
35. Yoo, Yeong-Min, Joo, Seong-Soo, Lee, Seon-Goo, Lee, Do-Ik, Potential role of anti-inflammation by Red Ginseng in rat microglia, 동의생리병리학회지, 2005; 19(1):242-245
36. Joo, Seong-Soo, Yoo, Yeong-Min, Lee, Seon-Goo, Lee, Do-Ik, Anti-inflammation effect of Bear's Gall in rat microglia, 동의생리병리학회지, 2005; 19(1): 204-211
37. Jung Bo Mi, Kim Sung Ok, Yun Su Jin, Hwang Eun Joo, Water - soluble fraction of Rheum Undulatum Attenuates Amyloids - beta - induced neuronal death and microglial activation in Vitro, 동의생리병리학회지, 2005; 19(4): 1073-1077
38. 장진실, 정인철, 이상룡 : 杜鵑花가 Alzheimer's disease 병태 모델에 미치는 영향, 동의신경정신과학회지, 2006; 17(2): 75-90.
39. 김은숙, 최수진, 류병호, 최진호, 오명석, 박우진, 최영환, 백도현, 하권철, 강대욱, 조용권, 박기태, 문자영 : 아밀로이드 베타 단백질에 의해 유도된 신경세포 독성에 대한 원추리의 억제 효과 탐색, 대한한의학회지, 2006; 27(2): 122-133.
40. 최보윤, 정인철, 이상룡 : 砂仁이 Alzheimer's disease 병태 모델에 미치는 영향, 동의생리병리학회지, 2006; 20(1): 43-51.
41. 배재용, 정인철, 이상룡 : 馬尾連이 Alzheimer's disease 병태 모델에 미치는 영향, 동의신경정신과학회지, 2007; 18(1): 63-78.
42. 송효인, 김광중 : 베타아밀로이드로 유도된 신경세포사멸에 대한 地黃 및 地黃食醋의 보호효과, 동의생리병리학회지, 2007; 21(1): 190-198.
43. 최병만, 이상룡 : 益精地黃湯이 痴呆병태모델에 미치는 영향, 동의신경정신과학회지, 2000; 11(2): 23-42.
44. 문성수, 이상용 : 加減補陽還五湯이 생쥐의 학습과 기억의 감퇴 및 Acetylecholinseterase의 억제에 미치는 영향, 동의신경정신과학회지, 2000; 11(1): 19-36.
45. 김근우, 구병수 : L-NAME으로 유발된 학습·기억장애와 뇌허혈 손상에 관한 大造丸의 효과, 대한한의학회지, 2000; 20(2): 25-36.
46. 박진성, 강형원, 유영수 : 생체외 알츠하이머병 실험모델에서 星香正氣散加蒲公英의 효과에 대한 연구, 동의신경정신과학회지, 2001; 12(2): 157-172.
47. 김태헌, 김준한, 강형원, 류영수 : 洗心湯에 의한 뇌성상세포로부터 염증성세포활성물질의 분비 억제 효과, 동의신경정신과학회지, 2001; 12(1): 137-150.
48. 고태준, 이상용 : 補益淸腦湯이 痴呆병태모델에 미치는 영향, 동의신경정신과학회지, 2001; 12(1): 511-168.
49. 하수영, 정인철, 이상룡 : 加減固本丸이 痴呆병태모델에 미치는 영향, 동의신경정신과학회지, 2002; 13(1): 1-22.
50. 이준영, 정인철, 이상용 : 天王補心丹이 痴呆병태모델에 미치는 영향, 동의신경정신과학회지, 2002; 13(2): 149-172.
51. 황승연, 이재홍, 김형순, 배영춘, 김경요, 원경숙 : 淸心蓮子湯 수추출물이 XO/HX에 의해 손상된 배양해매신경세포에 미치는 영향, 사상체질의학회지, 2002; 14(3): 132-145.
52. 송승연, 김형순, 김경요, 고기덕, 김일환 :

調胃升淸湯 전탕액이 XO/HX에 의해 손상된 배양 해마신경세포에 미치는 효과, 사상체질의학회지, 2002; 14(1): 67-78.
53. 이재홍, 박혜선, 김경요, 고기덕, 김일환 : 熱多寒少湯 전탕액이 Hydrogen Peroxide에 의해 손상된 배양 해마신경세포에 미치는 영향, 사상체질의학회지, 2002; 14(1): 79-89.
54. 엄현섭 : 加味神仙不老丹이 ibotenic acid 손상에 의해 유도된 痴呆 백서의 학습 및 기억장애에 미치는 영향, 동의생리병리학회지, 2002; 16(6): 1151-1156.
55. 지규용 : 痴呆飮이 해마손상 백서의 기억기능회복에 미치는 영향, 동의생리병리학회지, 2002; 16(6): 1236-1242.
56. 박은혜, 정명숙, 박창범, 지상은, 이영혁, 배현수, 신민규, 김현택, 홍무창 : 六味地黃湯加減方-1,2가 학습과 기억능력에 미치는 영향에 관한 임상연구, 동의생리병리학회지, 2002; 16(5): 976-988.
57. 김보균, 김종우, 김현택, 정경천, 황의완 : 알츠하이머형 痴呆환자에 대한 調胃升淸湯의 효능, 동의신경정신과학회지, 2003; 14(2): 43-60.
58. 노상용, 엄현섭, 지규용 : 健腦飮이 해마손상백서의 기억 및 학습기능 회복에 미치는 영향, 동의생리병리학회지, 2003; 17(2): 553-559.
59. 조성훈, 김광호, 임재환, 김종우, 황의완 : 痴呆선별검사로서의 시계 그리기 검사(CDT)에 관한 기초연구, 동의신경정신과학회지, 2001; 12(2): 185-192.
60. 심대식, 노삼웅, 이진우, 이은아, 조종운, 배현수, 신민규, 홍무창 : 六味地黃湯加味方에 의한 흰쥐 기억력 향상과 관련된 Hippocampus 부위의 특이 유전자 발현에 대한 연구, 동의생리병리학회지, 2003; 17(3): 684-692.
61. 박종수, 지규용, 엄현섭 : 胎封飮이 콜린성 신경세포손상 백서의 학습 및 기억에 미치는 영향, 동의생리병리학회지, 2003; 17(1): 50-56.
62. 강연숙, 장미경, 김근우, 구병수. 孔子大聖智枕中方의 기억증진 효과에 관한 실험적 연구. 동의신경정신과학회지, 2003; 14(1): 1-10
63. 강승준, 박치상, 박창국 : CT105로 유도된 신경모세포종 세포주에서 指迷湯의 抗痴呆 효과, 대한한방내과학회지, 2004; 25(3): 482-491.
64. 엄현섭 : 加味神仙不老丹이 알츠하이머병 전단지표인 아밀로이드단백독성과 APPr에 미치는 영향, 동의생리병리학회지, 2004; 18(1): 53-57.
65. 권형수, 박치상, 박창국 : CT105로 유도된 신경모세포종 세포주에서 洗心湯의 抗痴呆 효과, 대한한의학회지, 2004; 25(2): 138-150.
66. 황선미, 정대규 : 供辰丹이 CT105로 유도된 Alzheimer's disease 병태 모델에 미치는 영향, 동의신경정신과학회지, 2004; 15(2): 103-118.
67. 정효창, 장하정, 성우용, 이승현, 손지형, 한승혜 : 供辰丹이 알츠하이머형 痴呆 환자에게 미치는 영향, 동의신경정신과학회지, 2004; 15(2): 141-148.
68. Kim Bo Kyung, Shin Soon Shik, Kang Seon Tae, The effect of Jeongshin-tang on interleukin-1β and β-amyloid-induced Cytokine production in human brain astrocytes, 동의생리병리학회지, 2004; 18(1): 254-259
69. 임준모, 이민구, 윤종민, 이인, 문병순 : 산화적 손상에 의한 Neuro2A 痴呆모델에서 石菖蒲遠志散의 방어효과, 대한한의학회지, 2005; 26(1): 161-173.
70. 민상연, 장규태, 김장현 : 補中益氣湯加味方

이 흰쥐의 성장과 학습 및 기억에 미치는 영향, 동의생리병리학회지, 2005; 19(2): 434-440.

71. 유진석, 김종우, 강철훈, 황의완 : 星香正氣散加蒲公英과 單味들이 hypoxia - reoxygenation에 의해 손상받은 Mouse neuroblastoma 2a cells에 미치는 영향, 동의신경정신과학회지, 2005; 16(1): 19-42.
72. 문하경, 김종우, 강철훈, 황의완 : 淸肺瀉肝湯과 單味들이 Hypoxia-Reoxygenation에 의해 손상받은 Mouse Neuroblastoma 2a Cells에 미치는 영향, 동의신경정신과학회지, 2005; 16(2): 89-112.
73. 주입산, 안택원, 이현 : 淸心蓮子湯과 太陰調胃湯이 Wistar rat의 노화에 미치는 영향, 사상체질의학회지, 2005; 17(2): 74-84.
74. 염창섭, 김종우, 강철훈, 황의완 : 健腦湯과 單味들이 Hypoxia-Reoxygenation에 의해 손상받은 Mouse Neuroblastoma 2a cells에 미치는 영향, 동의신경정신과학회지, 2005; 16(2): 73-88.
75. 엄효진, 김종우, 박은혜, 김현택, 황의완 : 초기 알츠하이머형 痴呆환자에 대한 健腦湯의 효능, 동의신경정신과학회지, 2005; 16(1): 43-66.
76. 정성욱, 장규태, 김장현 : 일시적 국소 뇌허혈 흰쥐모델에서 祛風至寶丹의 뇌손상 및 인지기능 보호효과, 대한한의학회지, 2005; 26(2): 52-62.
77. 하수영, 정인철, 이상룡 : 聰明湯과 山査聰明湯이 Alzheimer's disease 병태 모델에 미치는 영향, 동의신경정신과학회지, 2006; 17(1): 59-78.
78. 박지운, 정인철, 이상룡 : 聰明湯과 木槿皮聰明湯이 CT105와 βA로 유도된 Alzheimer's disease 병태 모델에 미치는 영향, 동의신경정신과학회지, 2006; 17(1): 37-58.
79. 오영진, 김보경 : 聰明湯과 香附子聰明湯의 추출물, 나노분말 제형을 이용한 痴呆에 관한 연구, 동의신경정신과학회지, 2006; 17(1): 79-105.
80. 정인철, 이상룡 : 聰明湯과 木槿皮聰明湯이 CT105로 유도된 Alzheimer's disease 병태 모델에 미치는 영향, 동의생리병리학회지, 2006; 20(2): 394-403.
81. 이상룡, 정인철 : 聰明湯과 山査聰明湯이 CT105로 유도된 Alzheimer's disease 병태 모델에 미치는 영향, 동의생리병리학회지, 2006; 20(1): 138-148.
82. 임정화, 정인철, 이상룡 : 聰明湯과 巴戟天聰明湯 열수추출물,초미세분말제형이 microglia 및 기억력 감퇴 병태 모델에 미치는 영향, 동의생리병리학회지, 2006; 20(4): 997-1008.
83. 김수연, 원호영, 최창원, 김경수, 김경옥, 이동원 : 半夏白朮天麻湯이 국소 뇌허혈로 인한 痴呆 병태 백서에 미치는 영향, 동의신경정신과학회지, 2006; 17(2): 61-74.
84. 김건진, 정대규 : 壯元丹이 CT105와 βA로 유도된 Alzheimer's disease 병태 모델에 미치는 영향, 동의신경정신과학회지, 2006; 17(2): 91-122.
85. 방재선, 윤현덕, 신오철, 신유정, 박치상 : 加味寧神丹이 CT105로 유도된 Neuro2A 세포주에서의 抗痴呆효과, 대한한방내과학회지, 2006; 27(3): 603-616.
86. 김상호, 김종우, 강철훈, 황의완 : 天王補心丹과 單味들이 Hypoxia-Reoxygenation에 의해 손상받은 Mouse Neuroblastoma 2a Cells에 미치는 영향, 동의신경정신과학회지, 2006; 17(2): 15-36.
87. 안상훈, 김종우, 강철훈, 황의완 : 黃連解毒

湯이 Hypoxia-reoxygenation에 의해 손상받은 Mouse Neuroblastoma 2a cell에 미치는 영향, 동의신경정신과학회지, 2006; 17(2): 37-60.

88. 안기영, 이성균, 이승희, 김상우, 신진봉, 송봉근, 이언정 : 허혈유발 흰쥐에 있어서의 인지장애에 미치는 加減聰明湯의 효과, 대한한의학회지, 2007; 28(2): 01-12.

89. 최보윤, 정인철, 이상룡 : 却病延壽湯合增損白朮散 열수추출물, 초미세분말제형이 Alzheimer's disease 병태 모델에 미치는 영향, 대한한의학회지, 2007; 28(2): 137-154.

90. 김현수, 정인철, 이상룡 : 洗心湯 열수추출물, 초미세분말제형이 Alzheimer's disease 병태 모델에 미치는 영향, 동의생리병리학회지, 2007; 21(3): 688-699.

91. 김준한, 김태헌, 박진성, 유영수 : 신경교 성상세포에서 레몬오일에 의한 세포자멸사의 억제 효과, 동의신경정신과학회지, 2000; 11(1): 37-46.

92. 김태형, 김태헌, 이성률, 류영수 : 신경교 성상세포에서 쥬니퍼 오일에 의한 세포자멸사의 억제 효과, 동의신경정신과학회지, 2000; 11(2): 1-10.

93. 김민수, 이은용 : 人蔘약침이 에탄올 중독 흰쥐의 해마에서 c-fos 생성에 미치는 영향, 대한침구학회지, 2003; 20(3): 131-140.

94. 이창현, 김태헌, 이상룡, 육태한 : 痴呆와 관련된 뇌영역에 투사되는 경혈(외관(SJ5), 내관(Pe6), 삼음교(SP6) 및 현중(GB39))의 탐색에 관한 신경해부학적 연구, 대한침구학회지, 2003; 20(6): 168-181.

95. 박우순, 이태영, 김수용, 이광규, 육상원, 이창현, 이상룡 : 신맥, 조해의 전침자극이 痴呆환자의 뇌파에 미치는 영향, 대한침구학회지, 2001; 18(2): 67-78.

96. 김성옥, 윤대환, 나창수 : 鹿茸약침이 국소뇌허혈 모델 백서에서 방사형 미로과제 학습 및 뇌신경 보호에 미치는 영향, 대한경락경혈학회지, 2005; 22(4): 67-81.

97. 김현중, 김이화, 이은용 : 代金飮子약침이 알코올 독성 흰쥐의 해마에서 신경세포생성과 NOS발현에 미치는 영향, 대한침구학회지, 2006; 23(5): 187-198.

98. 이태호, 이은용 : 代金飮子약침이 알코올 독성 흰쥐의 해마에서 c-Fos 발현에 미치는 영향, 대한침구학회지, 2006; 23(3): 37-45.

99. 송정열, 송호섭 : 봉약침액이 Scopolamine으로 유발된 기억 장애에 미치는 영향, 대한침구학회지, 2006; 23(3): 103-115.

100. 송정열, 송호섭 : 봉약침액에 Scopolamine으로 기억장애 유발시킨 Acetylcholine Esterase 활성에 미치는 영향, 대한침구학회지, 2006; 23(3): 117-127.

101. Dragunow M, Faull R : The use of c-fos as a metabolic marker in neuronal pathway tracing, J Neurosci Methods, 1989; 29: 261-265.

102. Ryabinin AE, Criado JR, Henriksen SJ, Bloom FE, Wilson MC : Differential sensitivity of c - fos expression in hippocampus and other brain regions to moderate and low doses of alcohol, Mo, Psychiatry, 1997; 2(1): 32-43.

103. Melia KR, Ryabinin AE, Corodimas KP, Wilson MC, Ledoux JE, Hippocampal - dependent learning and experience - dependent activation of the hippocampus are preferentially disrupted by ethanol, Neuroscience, 1996; 74: 313-322.