동의신경정신과 학회지
J. of Oriental Neuropsychiatry
Vol. 19. No. 3, 2008

三精丸의 항우울 효과에 대한 실험적 연구

이상택, 김근우, 구병수
동국대학교 한의과대학 신경정신과학교실

Experimental Study on the Antidepressant Effect of Sam-Jeong-Hwan

Sang-Taek Lee, Geun-Woo Kim, Byung-Soo Koo
Dept. of Neuropsychiatry, College of Korean Medicine, Dongguk University

Objective : The purpose of this study was to investigate the protective effects of Sam-Jeong-Hwan(SJH) on the animal model of depression induced immobilization stress.

Method : The subject were divided into 4 groups(1. normal 2. saline solution administered during immobilization stress treatment 3. SJH of 100mg/kg administered 4. BKJ of 400mg/kg administered). 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 and ACTH in blood were measured.

Results : In forced swimming test, SJH of 400mg/kg group showed decreased immobilization. In passive avoidance test, SJH of 400mg/kg group showed increased learning execution. In EPM test, SJH of 400mg/kg group showed decreased anxiety. In locomotor activity test, SJH groups showed significantly increased locomotor activity. Stress group showed significantly increase in serum level of corticosterone, SJH of 400mg/kg group showed decreased serum level of corticosterone. Stress group showed significantly increase in serum level of ACTH, SJH of 400mg/kg group showed decreased serum level of ACTH.

Conclusion : These results suggest that Sam-Jeong-Hwan(SJH) is effective in the treatment of depression.

Key Words : Sam-Jeong-Hwan, Depression, Immobilization stress.

투고일 : 10/5 수정일 : 11/9 채택일 : 11/12
* 교신저자 : 구병수 주소 : 경기도 고양시 일산동구 식사동 814 동국대학교 일산한방병원 신경정신과
Tel : 031-961-9140 Fax : 031-961-9009 E-mail : koobs@dongguk.ac.kr

Ⅰ. 緖 論

우울증은 가장 흔한 정신장애 중 하나로[1] 정서적으로 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[2,3].

韓醫學에서는 《素問·至眞要大論》[4]에 "鬱者 結而不舒也"라 하여 鬱은 氣機가 鬱滯되어 發越하지 못함으로써 유발되는 인체에서의 기능적 장애를 말하였다.

한약을 이용한 항우울효과에 대한 단일 한약재에 대하여 吳茱萸 에탄올 추출물이 yohimbine 투여 후 생쥐의 사망률을 감소시켰음이 보고된 바 있고[5], 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[6], 水蔘 및 鹿茸 에탄올 및 물추출물의 경구투여 및 향기흡입이 꼬리현수시험, reserpine-유도 저체온증시험, hot plate test, 강제수영시험, 그리고 monoamine oxidase의 억제효과에 있어 유효함이 보고된 바 있으며[7,8], 枸杞子 에탄올 추출물의 경구투여가 강제수영검사 및 대뇌피질, 시상하부, 해마 내의 serotonine과 그 대사산물 함량 변화에 유효함을 보고한 바 있고[9], 地骨皮의 항우울효과를 betaine과 비교하여 효능이 양호함을 보고하였으며[10], 柴胡의 항우울효과를 검증하기 위한 우울증 유도 백서의 뇌 부위별 카테콜아민을 측정하여 대뇌피질, 선조체, 시상하부에서 모두 유의하게 증가하였음이 보고되었고[11], 蓮子肉 추출물의 경구투여가 강제유영검사, 저강도 스트레스 반복자극, 자당섭취량 검사, 개방장에서의 행동검사, 교미행동의 측정에 유효하며 이것이 프로티오믹스 분석으로도 유의함을 보고[12]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[13], 그 외에도 歸脾溫膽湯[14], 分心氣飮[15], 補血安神湯[16], 天王補心丹[17]을 투여한 바 자당섭취량 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[18,19], 그 외에도 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 보고된 바 있다[20,21].

三精丸에 대한 우울증 관련 연구는 아직까지 없었고, 三精丸의 개별 구성약물 중 桑椹子의 항산화 효과에 대하여 radical 소거, superoxide distutase 활성, nitrate reductase 활성, xanthine oxidase 활성 및 과산화지질함량 측정의 방법[22] 및 모노아민산화효소(MAO) 활성 변화와 추출물의 용매 분획물들이 시험관 내에서 효소활성에 미치는 영향을 비교 관찰하여 보고한 바 있으며[23], 또한 MAO 저해활성에 대하여 운동 전후 스트레스의 반응과 혈중 lactate의 농도변화를 함께 관찰한 결과 스트레스로부터 회복을 촉진하는 활성효과가 있음이 보고되었다[27]. 地骨皮에 대해서는 betaine의 항우울 효과에 대하여 地骨皮에 betaine에 상응할 정도의 유의한 항우울 효과가 있음이 보고된 바 있었다[9].

三精丸은 《東醫寶鑑·內景篇》[28]의 "養性延年藥餌"에 기재된 처방으로, "久服 輕身 延年益壽 面如童子"의 효능이 있다고 기록되어 있다.

이에 저자는 三精丸의 우울과 관련된 연구는 없어, 白鼠를 대상으로 강제수영검사와 불안검사, 학습 및 기억검사를 시행하고, 혈중 corticosterone 및 ACTH를 측정하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

Ⅱ. 實驗材料 및 方法

1. 재료

1) 동물

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) 약재

실험에 사용한 三精丸은 동국대학교 한방병원에서 감별하고 충분히 건조된 것을 실험에 사용하였으며, 약재조성은 다음과 같다.

Table 1. Prescription of Sam-Jeong-Hwan

韓藥名	生藥名	重量(g)
蒼 朮	Atractylodis macrocephalae	600.0
地骨皮	Lycii radicis cortex	600.0
當 歸	Mori fructus	12000.0
	Total Amount	13200.0

2. 방법

1) 검액의 조제 및 투여

① 검액의 조제

경구투여용 약재는 동국대학교 일산한방병원에서 구입하여 사용하였다. 蒼朮, 地骨皮 각 1斤, 오디(桑椹子) 20斤으로 구성되었으며, 蒼朮, 地骨皮는 갈아서 가루로 만들고, 桑椹子는 생으로 짜서 즙을 만들어, 여기에 앞서 가루낸 蒼朮, 地骨皮를 넣고 고루 섞은 뒤, 옹기내에서 밀봉 상태로 15일 동안 발효시킨 후 丸으로 제조하였다. 상기한 약재를 실험이 진행되는 동안 냉장보관하였다.

② 검액의 투여

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

2) 강제수영 검사(Forced swimming test)

실험군은 약물 100㎎/㎏ (sample A+Stress, n=6), 400㎎/㎏(sample B+Stress, n=6) 투여군과 대조군(SAL+Stress, n=6)으로 구성되었으며 대조군은 약물대신 식염수 1 cc를 동일한 방법으로 투여하였다. 이 검사는 Porsolt et al.[24]가 서술한 방법을 근거로 하였다. 높이 40cm 직경 20 cm되는 수조에 온도 25°C의 물을 20

cm가 되게 하였다. 시행 1일째 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 Kg당 1cc의 농도로 생리식염수(Saline)에 용해하여 구강 투여하였다. 약물 투여는 다음날 강제수영검사 시행 24시간전, 5시간전, 1시간전에 투여되었다[25,26]. 시행 2일째 다시 수조에 빠뜨려 5분동안 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.

3) 학습 및 기억검사

① 스트레스 유발

실험군은 약물100㎎/㎏ (sample A+Stress, n=6), 400㎎/㎏(sample B+Stress, n=6) 투여군과 대조군(SAL+Stress, n=6), 정상군으로 구성되었으며 정상군은 스트레스처치를 받지 않았으며, 대조군은 약물대신 식염수 1 cc를 동일한 방법으로 투여하였다.

스트레스 유발 방법은 비닐구속, 팔다리구속 그리고 구속상자를 이용한 구속 등이 있지만 기존 실험에서 가장 효과적인 방법인 비닐에 구속된 상태에서 22°C의 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°C의 온도의 물에 담근 채 1시간동안 스트레스를 가하였다. 스트레스유발 1시간 전에 약물을 투여하였으며, 스트레스를 제시한 후 학습 및 기억검사를 실시하였다.

② 수동회피검사(Passive Avoidance Test)

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 Coulbourn사에서 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 시행간간격을 두었다가 두 번째 시행을 실시하였다. 이런 시행이 3회 반복되고, 3번째 시행에서는 동물이 어두운 상자로 들어가는 순간 상자의 바닥에 깔려 있는 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. 훈련시행

과 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.

4) 불안검사

① Elevated plus maze 검사

실험군은 약물100㎎/㎏ (sample A+Stress, n=6), 400㎎/㎏(sample B+Stress, n=6) 투여군과 대조군(SAL+Stress, n=6), 정상군으로 구성되었으며 정상군은 스트레스처치를 받지 않았으며, 대조군은 약물대신 식염수 1 cc를 동일한 방법으로 투여하였다.

스트레스절차는 학습과 기억검사에서 사용된 같은 스트레스 절차를 시용하였고, 스트레스를 제시한 후 Elevated plus maze (EPM)검사를 실시하였다.

실험장치는 검정색 아크릴로 제작된 십자가 모양의 틀을 만든 후 양팔에는 벽을 세우고 다른 양팔에는 열려있게 한다. 통로는 지상에서 60cm 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 close arm에 머무는 시간이 증가하는 반응을 보이는데 5분간 관찰하여 arm에 머문 시간을 관찰하였다. 스트레스를 받은 실험동물은 불안 반응이 증가하여 닫힌 통로에 머문 시간과 출입횟수가 증가하는 반응을 보이는데 5분간 관찰하여 출입회수와 머문 시간을 관찰하였다. 출입횟수는 활동량지표로, 머문 시간은 불안반응의 척도로 사용되었다.

5) 채혈 및 Corticosterone, 부신피질자극호르몬(ACTH) 측정

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

채취한 혈액을 4℃ 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.

6) 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. 實驗結果

1. 강제수영 검사(forced swimming test)에 대한 효과

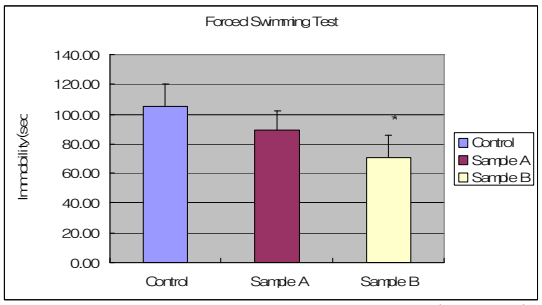
5분 동안 측정된 부동상태는 약물을 투여한 group은 대조군보다 감소했으며 높은 농도군에서 ($P<0.05$, 400mg/kg 농도) 약물 투여효과가 나타났다(Table 2, Fig. 1).

Table 2. Effect of SJH on the Duration of Immobility in the Forced Swimming Test (FST) in Rat. The Drugs Were Given 24h, 5h, and 1h before the Test. The Immobility Time Was Measured during a 5-Min Experimental Session. Data Were Analyzed by One Way ANOVA and Followed by Tukey Test.

Immobility time (s)	Mean± Std. Error of Mean
Control	105.2±15.2
Sample A	89.5±12.5
Sample B	70.5±15.2

* Significant difference from the control group (**p<0.05)

Fig. 1. Effect of SJH on the duration of immobility in the forced swimming test (FST) in rat. The drugs were given 24h, 5h, and 1h before the test. The immobility time was measured during a 5-min experimental session. Data were analyzed by one way ANOVA and followed by Tukey test.



* Significant difference from the control group (**p<0.05)

2. 수동회피검사에 대한 효과

학습 및 기억에 미치는 효과를 평가하기 위하여 PAT를 실시하였다. 3회의 훈련시행 후 전기충격을 준 뒤 2일간 기억검사를 시행하여 난간에서 어두운 상자로 들어가는데 소요되는 시간을 측정하였다.

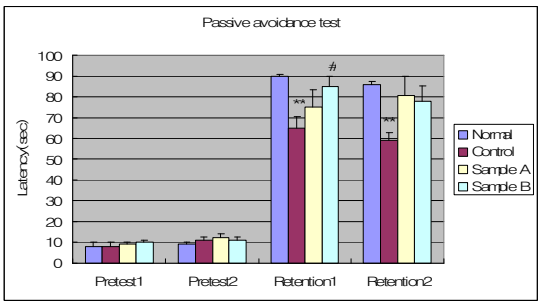
정상군에 비해 대조군은 1일, 2일에는 난간에 머문 시간이 현저히 감소했으며 (p<0.01), 약물투여군은 대조군에 비해 난간에 머문 시간이 유의성 있게 증가하였다. 400mg 약물투여군에서 검사시행 1회에서 수동회피학습의 수행증진 효과가 나타났다 (p<0.05) (Table 3, Fig. 2).

Table 3. Effect of SJH on Latency of Pre and Retention Test on PAT in Rat.

* Significant difference from the normal group (**p<0.01)
# Significant difference from the control group (#p<0.05)

PAT(Mean± Std. Error of Mean)	Pretest1	Pretest2	Retention1	Retention2
Normal	8±2	9±1	90±1	86±1.5
Control	8±2	11±1.5	65±5.5	59±3.8
Sample A	9±1	12±2	75±8.5	81±8.9
Sample B	10±1	11±1.5	85±5.2	78±7.5

Fig 2. Effect of SJH on latency of pre and retention test on PAT in rat. * Significant difference from the normal group (**p<0.01)



Significant difference from the control group (#p<0.05)

3. Elevated plus maze 검사에 대한 효과

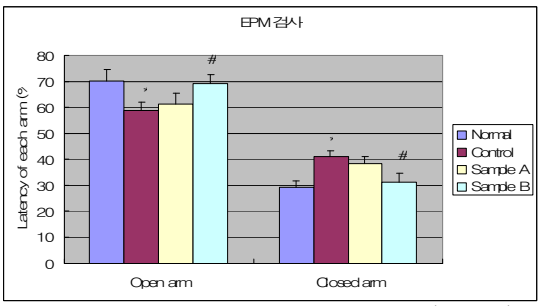
대조군은 정상군에 비해 open arm에 머무른 시간이 감소했으며 (p<0.05), 고농도 약물투여군에서 open arm에 머무르는 시간이 증가하였다 (p<0.05) (Table 4, Fig. 3).

Table 4. Effect of SJH 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	70.5±4.2	29.5±2.1
Control	59.0±3.1*	41.0±2.3*
Sample A	61.5±4.1	38.5±2.4
Sample B	69.5±3.2#	31.5±3.1#

* Significant difference from the normal group (*p<0.05)
# Significant difference from the control group (#p<0.05)

Fig 3. Effect of SJH 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)

4. 보행성 활동량 검사에 대한 효과

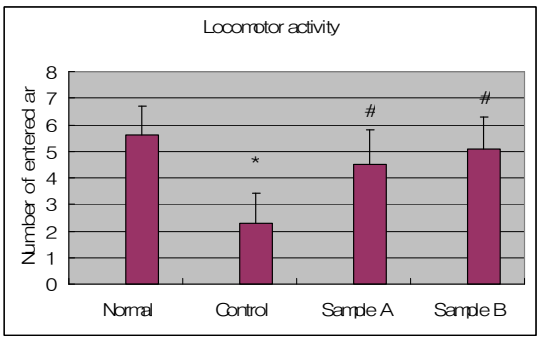
대조군은 정상군에 비해 close arm과 open arm에 들어 간 횟수가 현저하게 줄었으며 (p<0.05), 약물 투여군에서 횟수가 농도 의존적으로 증가되어 보행성 활동량을 증가시켰다 (100mg/kg, 400mg/kg 투여군, 각 p<0.05) (Table 5, Fig. 4).

Table 5. Effect of SJH on Locomtor Activity in EPM in Rat.

Locomotor	Mean±Std. Error of Mean
Normal	5.6±1.1
Control	2.3±1.1
Sample A	4.5±1.3
Sample B	5.1±1.2

* Significant difference from the normal group (*p<0.05),
# Significant difference from the control group (#p<0.05)

Fig 4. Effect of SJH on locomtor activity in EPM in rat.



* Significant difference from the normal group (*p<0.05)
# Significant difference from the control group (#p<0.05)

5. 혈중 corticosterone에 미치는 영향

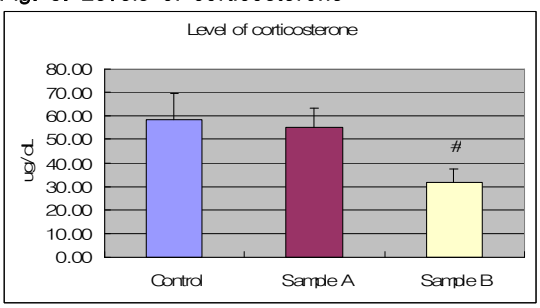
실험동물을 강제수영검사후에 스트레스 호르몬인 corticosterone을 측정한 결과 이러한 스트레스에 의한 corticosterone 증가는 약물 400mg 투여군에서 현저하게 억제되었다 (p<0.05) (Table 6, Fig. 5).

Table 6. Levels of Corticosterone.

Significant difference from the control group (#p<0.05)

Corticosterone	Mean±Std. Error of Mean
Normal	29.7±5.8
Control	58.50±11.20
Sample A	55.30±8.20
Sample B	45.50±5.80

Fig. 5. Levels of corticosterone



Significant difference from the control group (#p<0.05)

6. 혈중 부신피질자극호르몬(ACTH)에 미치는 영향

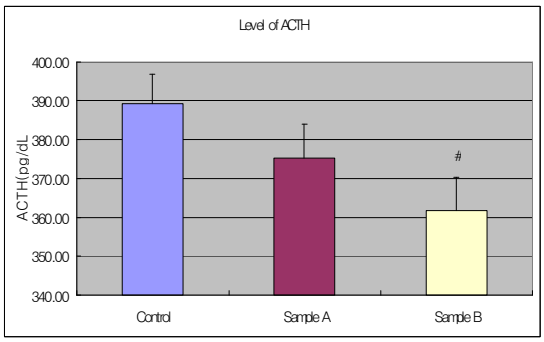
실험동물을 강제수영검사후에 스트레스 호르몬의 전구물질인 ACTH를 측정한 결과 이러한 스트레스에 의한 ACTH의 증가는 약물 400mg 투여군에서 현저하게 억제되었다 ($p<0.05$) (Table 7, Fig. 6).

Table 7. Levels of ACTH.

Significant difference from the control group (#$p<0.05$)

ACTH	Mean±Std. Error of Mean
Control	389.20±7.50
Sample A	375.20±8.70
Sample B	361.80±8.50

Fig. 6. Levels of ACTH



Significant difference from the control group (#$p<0.05$)

Ⅳ. 考　察

우울이라는 정서는 대부분의 사람들이 경험할 수 있는 것으로, 일상생활에서의 슬픈 감정 상태와 심한 정신병적 상태를 양극으로 하는 하나의 연속선상에서 설명되고 있는 보편적인 정서로 어느 정도의 우울감은 대부분 경험하게 된다[1]. 그러나, 우울 유발조건이나 스트레스 양에 비해 정도가 지나칠 때, 우울을 일으킨 원인이 분명하지 않을 때, 우울이 심해서 일상생활에 큰 곤란을 야기하거나 자살로까지 이를 수 있는 경우 등을 비정상적이라고 볼 수 있다[29].

서양의학에서 우울증을 일으키는 원인은 사회심리학적, 생리학적, 유전적 요인등 매우 복잡하여 하나의 이론만으로는 설명하기는 어려우나, 생리학적 측면에서 보면 시냅스후 epinephrine 수용체에서 epinephrine이나 serotonin 등의 뇌내 amine성 신경전달물질의 감소 또는 결핍이 가장 중요한 요인으로 알려져 있다[31,32].

우울증은 보통 임상적으로 활동증상, 인지증상, 충동장애 조절, 행동증상과 즐거움의 상실, 피로감과 신체 증상 등 다양한 증상들의 조합으로 이루어진 증후군이며[30,33], 자주 재발하여 만성화될 경우 본인 뿐만 아니라 가족들의 삶에까지 커다란 영향을 주고, 심할 경우 자살 등의 결과를 초래해 가정까지 파멸하는 심각한 질환이다[34].

특히 우울증은 노인들의 정신질환 중에서 가장 흔한 것이다[35]. 연령 증가에 따라 신장 및 신체 기관의 감소가 일어나고, 교감신경계의 노화로 혈압 및 심박출량의 변화가 일어나며, 시각 · 후각 · 청각 등 감각기관의 쇠퇴와 함께 생식기능의 저하가 일어나게 된다[35]. 뇌의 위축 등 구조적 변화 뿐만 아니라, 콜린, 노르아드레날린, 세로토닌, 도파민, 모노아민 산화효소(MAO) 등 신경전달물질 체계에도 변화가 일어나는데[36], 이러한 변화가 사회적 상실감과 맞물려 우울증을 흔히 유발한다. 지역사회 노인들에게서 우울증의 유병률은 10~15%이다[35].

현재 주로 삼환계 항우울제(TCA), Monoamine oxidase 억제제(MAOI), 선택적 5-HT 재흡수 억제제(SSRI) 등의 약제가 사용되는데[36,37], 이들은 구갈, 발한, 변비, 피로감, 시야흐림 등의 부작용을 나타내고 빈맥, 배뇨

곤란, 현기증을 보이기도 하는 등의 문제점이 있어[38] 한약재를 비롯한 새로운 우울증 예방 및 치료제의 개발이 시급하다.

韓醫學에서는 우울증과 유사한 개념을 鬱症의 범주로 보는데[39], 原因과 症狀이 신경병적 우울증과 유사하며[40], 이에 대부분의 보고에서 우울증에 대해 鬱症으로 인식하고 있다[41,42].

鬱에 대하여 《素問·六元正紀大論》[4]에 "木鬱達之, 火鬱發之, 土鬱奪之, 金鬱泄之, 水鬱折之" 라 하였고, 《素問·至眞要大論》[4]에 "鬱者 結而不舒也"라 하였으며, "鬱者鬱結也 凡滯而不通者 皆爲之鬱"이라 하였다. 광의적으로 鬱은 氣機가 鬱滯되어 發越하지 못함으로써 유발되는 인체에서의 기능적 장애로, 각종 素因으로 말미암아 氣機鬱滯를 발생시키는 것을 위주로 하는 종류의 病症을 가리키는 것으로 氣鬱, 血鬱, 濕鬱, 痰鬱, 熱鬱, 食鬱 등이 여기에 해당한다[43]. 협의적으로는 "七情之鬱結"을 말함이나 오로지 情志가 원인이 되어 氣機鬱滯를 발생시키는 것을 위주로 하는 일종의 病을 가리키는 것으로 즉 神志에 속하는 "情志의 鬱"의 鬱證으로 《景岳全書·鬱證》[44]중에 "五氣之鬱 因病而鬱"과 "情志之鬱 因鬱而病"이 이를 두고 한 말이다. 근대에 이르러 金[45]은 "울이란 억울되고 침울한 정신상태로 인하여 모든 생리기능이 침체되는 현상이므로 발산시킬 수 없는 욕구불만이나 지속되는 우수, 지나친 사려나 비탄이 원인이 되는 수가 많다" 고 하였다.

鬱症은 情志不舒와 七情所傷 뿐만 아니라 內外六淫, 飮食內傷, 勞傷 등을 포괄하는 여러 요인이 氣機阻滯의 病變을 조성하는데 그 중 특히 情志所傷이 後代로 가면서 점차 중요한 원인으로 강조되었다. 朱[46]는 원인으로 七情之邪鬱, 寒熱之交侵, 九氣之怫鬱 등을 들고, "모든 병은 얻은 지 오래되면 鬱이 되고, 鬱이 오래되면 蒸熱하여 반드시 火가 생긴다"고 하여 鬱의 病機에 대하여도 설명하였고, 趙는 《醫貫》[47]에서 "蓋火在水中 木鬱則火鬱 相因之理" 라 하여 鬱이 傳變하는 病機를 五行의 相因的 이론으로 설명하였고, 劉[48]는 "鬱者燥淫爲病之別稱" "諸氣沸鬱皆屬於肺" "沸鬱屬熱" 등의 뜻을 통하여 모든 病因, 病機를 火에 귀속시켰고, 許[28]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 장애가 생긴다고 하였다. 특히, 張介賓[44]은 鬱에 주목하여 "怒鬱", "思鬱", "憂鬱" 등의 "情志之鬱"이라는 개념 중, 특히 憂鬱에 관하여서는 "憂鬱病者, 全屬大虛, 本無邪實" 이라 하여 虛를 원인으로 하였다.

鬱症의 初病은 氣滯와 痰濕, 食積, 熱鬱 등에 기인하여 實證이 많고, 久病은 氣가 血에 미쳐 實證이 虛證으로 변함으로써 久鬱傷脾, 心脾俱虧, 陰盛火旺 등이 虛證에 속한다 하겠다[49]. 즉 鬱症의 증상은 心情抑鬱, 情緖不寧, 胸悶心悸, 胸腹脹滿, 焦慮緊張, 寐後夢多, 悲傷欲哭, 咽中如物梗塞 등의 증상들이 특징으로써 趙[50]는 鬱症을 肝氣鬱結, 氣鬱化火, 痰氣鬱結의 實證과 久鬱傷神, 陰虛火旺의 虛證으로 나누어 각각의 다양한 증상을 열거하였다.

한약재의 항우울효과에 대한 단일 한약재의 실험적 연구로는 吳茱萸 에탄올 추출물이 yohimbine 투여 후 생쥐의 사망률을 감소시켰음이 보고된 바 있고[5], 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[6], 水蔘 에탄올 및 물추출물의 경구투여 및 향기흡입이 꼬리현수시험, reserpine-유도 저체온증시험, hot plate test, 강제수영시험, 그리고 monoamine oxidase의 억제효과에 있어 유효함이 보고된 바 있으며[7], 枸杞子 에탄올 추출물의 경구투여가 강제수영검사 및 대뇌피질,

시상하부, 해마 내의 serotonine과 그 대사산물 함량 변화에 유효함을 보고한 바 있고[9], 地骨皮의 항우울효과를 betaine과 비교하여 효능이 양호함을 보고하였으며[10], 柴胡의 항우울효과를 검증하기 위한 우울증 유도 백서의 뇌 부위별 카테콜아민을 측정하여 대뇌피질, 선조체, 시상하부에서 모두 유의하게 증가하였음이 보고되었고[11], 鹿茸에서도 역시 에탄올 및 물추출물의 경구투여가 꼬리현수시험, 강제수영시험 및 monoamine oxidase의 억제 효과에 있어 유효함이 보고되었으며[8], 蓮子肉 추출물의 경구투여가 강제유영검사, 저강도 스트레스 반복자극, 자당섭취량 검사, 개방장에서의 행동검사, 교미행동의 측정에 유효하며 이것이 프로티오믹스 분석으로도 유의함을 보고[12]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[13], 그 외에도 歸脾溫膽湯[14], 分心氣飮[15], 補血安神湯[16], 天王補心丹[17]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[18,19], 그 외엥도 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 보고된[20,21] 바 있다.

三精丸에 대한 우울증 관련 연구는 아직까지 없었고, 三精丸의 개별 구성약물 중 桑椹子에 대해서는 朴 등[22]이 항산화 효과에 대하여 in vitro에서 DPPH법에 의한 radical 소거, superoxide distutase 활성, nitrate reductase 활성, xanthine oxidase 활성 및 과산화지질함량 측정의 방법을 통하여 보고한 바 있고, 황 등[23]이 우울증 유발에 중요한 신경전달물질인 모노아민산화효소(MAO) 저해활성에 대하여 桑椹子 에탄올 추출물을 동물에게 경구투여한 뒤 MAO의 활성 변화를 관찰하면서, 동시에 추출물의 용매 분획물들이 시험관 내에서 효소활성에 미치는 영향을 비교 관찰하여 보고하였으며, 또한 황[27]은 MAO 저해활성에 대한 연구결과에 기초하여 운동 전후 스트레스의 반응으로 일어나는 체내 MAO 활성 변화를 관찰하고 운동과 관련된 혈중 lactate의 농도변화를 함께 관찰한 결과 스트레스로부터 회복을 촉진하는 활성효과가 있음을 보고하였다. 김[9]은 地骨皮에 대해서 betaine의 항우울 효과에 대하여 地骨皮에 betaine에 상응할 정도의 유의한 항우울 효과가 있음을 보고하였다.

그리하여 본 연구에서는 三精丸을 활용하여 항우울 효과를 시험하였다. 三精丸은 《東醫寶鑑·內景篇》[28]의 "養性延年藥餌"에 기재된 처방으로, "오래 복용하면 몸을 가벼이 하고 수명을 연장시키며 얼굴을 동자와 같이 되도록 하는 효능이 있다(久服 輕身延年益壽 面如童子)"고 기록되어 있다. 三精丸은 蒼朮, 地骨皮 가루낸 것과 黑桑椹의 汁을 혼합하여 고루 섞고, 罐內에 밀봉한 뒤 실외에서 저절로 煎乾될 때까지 방치하여 발효[28]시킨 약제이다. 蒼朮은 芳香化濕藥으로서 性味가 溫 無毒하고 辛苦하여, 燥濕健脾, 祛濕散寒, 明目하는 효능이 있어[51], 上中下의 濕疾, 窠囊痰飮, 痃癖氣塊, 山嵐瘴氣, 風寒濕痺, 霍亂吐瀉, 水腫脹滿을 치료하고[28], 地骨皮는 淸熱藥 중 淸虛熱藥으로서 性味가 寒 無毒하고 甘하여, 凉血除蒸, 淸肺降火하는 효능이 있어[51], 有汗骨蒸과 肌熱을 치료하고[28], 桑椹子는 補益藥 중 補陰藥으로서 性味가 寒 無毒하고 甘酸하여, 補血滋陰, 生津潤燥의 효능이 있어[51], 消渴을 치료하고 五臟을 편

안히 하며 久服하면 不飢하게 된다[28]고 하였다.

상술한 바와 같이, 桑椹子와 地骨皮의 실험적 연구 및 한의학적 약효 기재에서 모두 우울증에 효능이 있음을 시사하는 결과가 이미 보고된 바, 본 연구에서는 桑椹子와 地骨皮가 모두 혼합된 三精丸 검액을 이용하여 다양한 항우울효능 측정실험 가운데 강제수영 검사(forced swimming test), 학습 및 기억에 대한 효과를 측정하기 위한 수동회피실험(passive avoidance test), 불안을 측정하기 위한 Elevated plus maze 검사 및 보행성 활동량 검사를 시행하였으며, 혈중 스트레스 호르몬인 corticosterone과, 스트레스 호르몬의 전구물질인 ACTH를 측정하였다.

강제수영검사를 통하여 스트레스와 三精丸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 105.2±15.2초인데 비해 三精丸 400mg 투여군에서는 70.5±15.2초로 33.0% 감소하여 대조군에 비해 부동상태 발현시간이 유의하게 낮게 나타났다.

수동회피검사에서는 스트레스를 가한 집단에서 학습수행이 저하되었는데 1일, 2일에는 현저하게 저하되었다($p<0.01$). 대조군 검사시행 1회에서 65±5.5초가 측정된 데 비해, 약물투여군은 400mg 투여군에서 검사시행 1회에서 85±5.2초가 측정되어 30.8% 증가, 수동회피학습의 수행증진 효과가 나타났다.

EPM 검사를 통하여 스트레스와 三精丸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 arm에서 머문 시간을 측정한 결과, 대조군에서 59.0±3.1초가 측정되어 정상군에 비해 현저하게 저하된 데 비해, 三精丸 400mg 투여군에서는 17.8% 증가한 69.5±3.2초가 측정되어, 불안반응 억제효과가 현저한 것으로 나타났다(각, $p<0.05$) (Table 4, Fig. 3). 같은 검사기기로 실행한 보행성 활동량 검사에서는 대조군에서 2.3±1.1초가 측정된 데 비해 100mg 투여군에서는 4.5±1.3초, 400mg 투여군에서는 5.1±1.2초가 측정되어 각각 95.7%, 121.7% 증가하여 유의하게 활동량 증진 효과가 나타났다. 특히 三精丸의 농도가 높을수록 정상쥐보다 더욱 활발하게 활동하는 것으로 판단되며, 향후 三精丸의 농도에 따른 행동반응에 대해 좀 더 정확한 연구가 필요하리라 생각된다.

자율신경계와 내분비계는 심신을 결합하는 대표적 경로가 된다[52,53]. 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[52], 또한 시상하부-뇌하수체-부신피질축이 항진된다. 이 과정에서

생성되는 호르몬이 부신피질자극호르몬(corticotropin, adrenocorticotropic hormone; ACTH)이다. 이것은 뇌하수체전엽 β 세포에서 만들어지는 39개의 아미노산으로 된 polypeptide로 분자량은 4,541이다. 부신피질자극호르몬은 glucocorticoid (cortisol, corticosterone, cortisone)의 생산을 촉진한다. 이 호르몬이 adenylate cyclase계를 활성화하면 ATP에서 제 2 messenger인 cAMP가 만들어진다. 이것이 cholesterol esterase를 활성화하면 축적되어 있던 cholesterol ester에서 cholesterol을 유리시키고 cAMP에 의해 활성화된 호르몬 생합성 효소인 desmolase에 의해 cholesterol 측쇄가 짧아져 glucocorticoid가 합성된다. 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[35].

실험동물을 강제수영검사 후에 혈중 스트레스 호르몬인 corticosterone을 측정한 결과 스트레스군에서 58.50±11.20이 측정되어 corticosterone이 현저하게 증가되었으며, 이러한 스트레스에 의한 corticosterone 증가는 三精丸 400mg 투여군에서 45.50±5.80이 측정되어 22.2% 감소한 결과나 나타나, 유의하게 억제되었다.

스트레스에 의해 혈청 corticosterone 양이 증가하였다는 결과는 Li[54] 등 및 Eun[55] 등의 결과와도 동일한 결과이며, 또한 加味歸脾湯[56], 淸肝解鬱湯[57], 逍遙散[58] 등 한약재를 투여한 경우에 Immobilization stress 부하시 혈중 corticosterone가 유의하게 감소되었다고 보고한 바 있다.

실험동물을 강제수영검사 후에 스트레스 호르몬의 전구물질인 ACTH를 측정한 결과 이러한 스트레스에 의한 ACTH의 증가는 대조군에서 389.20±7.50이 측정되었으나, 三精丸 400mg 투여군에서는 361.80±8.50이 측정되어 7.0% 감소한 결과가 나타나, 현저하게 억제되었다.

이상의 실험에서, 강제수영검사, 학습 및 기억검사, 불안검사, 혈중 Corticosterone 및 ACTH 측정을 실시하여 모두 유의성 있는 결과가 나타났으므로 三精丸은 항우울 효과가 있는 것으로 기대되었다. 三精丸의 이러한 항우울 효과는 고농도 투여시에 효과가 더욱 현저한 것으로 나타났다. 향후 三精丸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. 結 論

우울증에 대한 三精丸의 효과를 검증하기 위하여 白鼠를 대상으로 강제수영 검사, 학습 및 기억에 대한 효과를 측정하기 위한 수동회피실험, 불안을 측정하기 위한 Elevated plus maze 검사 및 보행성 활동량 검사, 혈중 corticosterone 및 ACTH를 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 三精丸 400mg 투여군에서 강제수영검사 결과 부동상태 발현시간 저하 효과, 수동회피 학습의 수행증진 효과, Elevated plus maze 검사 결과 불안반응 억제효과가 유의하게 나타났다.

2. 三精丸 100mg 및 400mg 투여군에서 보

행성 활동량이 현저하게 증가했다.

3. 三精丸 400mg 투여군에서 혈중 corticosterone에 미치는 영향을 평가한 결과 유의성 있게 억제되었고, 혈중 ACTH에 미치는 영향을 평가한 결과 현저하게 억제되었다.

본 연구 결과, 三精丸은 경구투여로서 우울증을 예방하거나 치료하는데 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Lazarus, RS. Pattern of adjustment. New York:McGrew Hill. 1976.
2. 이근후. 정신장애의 진단 및 통계편람 제4판(DSM-IV). 서울:하나출판사. 1995: 419-433.
3. 이정균. 정신의학. 서울:일조각. 1996: 215-231.
4. 王氷 : 黃帝內經素問. 서울:대성출판사. 1990: 306-306, 654-659, 720.
5. 이태희. 오수유 분획물의 항우울증 효과에 대한 연구, 본초학회지, 13(1);139-145, 1998.
6. 김인재, 이동원. 인삼과 향부자의 항우울효과에 관한 실험적 연구. 동의신경정신과학회지. 2004; 15(1): 101-119.
7. 장미경. 水蔘추출물 투여 및 향기흡입이 항우울작용에 미치는 영향에 관한 연구. 동국대학교 대학원. 2003.
8. 이인. 녹용의 항우울효과에 관한 실험적 연구. 동국대학교 대학원. 2004.
9. 이덕기. 枸杞子의 항우울효과 및 serotonin에 미치는 영향. 동국대학교 대학원. 2004.
10. 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.
11. 홍성유, 박선동. 시호가 우울증 모델 白鼠의 catecholamine에 미치는 영향. 대한본초학회지. 2003; 18(4): 235-253.
12. 이진우. 연자육의 항우울 효과 및 프로티옴 분석을 통한 기전 연구. 경희대학교 대학원. 2004.
13. 이정아. CMS로 유발된 우울증 모델 흰쥐에 대한 歸脾湯의 실험적 연구. 동의신경정신과학회지. 2001; 12(1): 123-1136.
14. 조충훈 : 歸脾溫膽湯의 CMS로 유발된 우울증 모델 흰쥐에 대한 실험적 연구, 경희대학교 대학원, 2000.
15. 이승기. 分心氣飮의 우울증 모델 흰쥐에 대한 실험적 연구. 대한한의학회지. 2001; 22(3): 129-140.
16. 임승만. 흰쥐에 대한 補血安神湯의 실험적 연구. 경희대학교 대학원. 2001.
17. 박종흠. 天王補心丹의 항우울효과 및 monoamine 대사에 미치는 영향. 동국대학교 대학원. 2004.
18. 한윤승. 壽脾煎 추출물의 항우울효과에 관한 연구. 동국대학교 대학원. 2004.
19. 김정기. 七福飮의 항우울에 대한 실험적 연구. 동국대학교 대학원. 2005.
20. 呂光榮. 中醫腦病證治. 北京:科學技術文獻出版社. 1991: 72-81.
21. 李耀東, 周秀芬. 中醫精神科. 北京:中醫古籍出版社. 1999: 110-113.
22. 박용기, 강병수. 桑椹子의 抗酸化 작용에 대한 연구. 대한본초학회지. 1999; 14(2):43-50.
23. 황금희, 송임. 상심자의 모노아민산화효소

저해활성. 한국생약학회지. 2003; 34(2):185-189.
24. Porsolt R, Bertine A, Jalfre M. Behavioral despair in mice a primary screening test for antidepressants. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1977; 229: 327-336.
25. Detke MJ, Wieland S, Lucki I. Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. Psychopharmacology. 1995; 121: 66-72.
26. Detke MJ, 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.
27. 황금희. 상심자(Morus alba)의 운동능력 향상과 스트레스 개선효과. 한국식품과학회지. 2005; 37(1): 95-102.
28. 許浚. 對譯東醫寶鑑. 서울:법인문화사. 1999: 131-132, 1916, 1967, 1970, 1999.
29. Mohoney, MJ. *Abnormal psychology* : Perspectives on human variance. New York: harper & Raw Publishers. 1980.
30. Kaplan H.I., Sadock B.J. : Mood disorders, in Synopsis of psychiatry, Williams & Wilkins, 8th ed., pp.524-580, 1998.
31. 강형원, 장현호, 강인선, 문형철, 황유진, 유영수. 우울증의 한방적 이해에 관한 문헌적 고찰. 동의신경정신과학회지. 2001; 12(2): 1-15.
32. 서원희, 이상룡. 울증과 우울증의 비교고찰. 대전대학교 한의학연구소 논문집. 1997; 6(1): 505-514.
33. 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.
34. 대한신경정신의학회. 신경정신과학. 서울: 하나의학사. 1998: 378-381.
35. 민성길. 최신정신의학. 서울:일조각. 1998: 199-219, 613.
36. 김경환 엮음. 이우주의 약리학 강의 제4판. 서울:의학출판사. 1998: 205.
37. 조맹제. 항우울제의 최신지견. 가정의학회지. 1998; 19(5): 35-44.
38.. 奇柏錫. 항우울제에 대한 개요-부작용을 중심으로. 대한의사협회지. 1995; 38(10): 1210-1220.
39. 黃義完, 金知赫. 東醫神經醫學. 서울:現代醫學書籍社. 1992: 576-582, 608-611.
40. 대전대학교 한의학연구소. 대전대학교 한의학연구소 논문집. 1997; 6(1): 505-514.
41. 성우용, 김종우, 황의완, 박은혜, 이정륜, 김현택. 憂鬱症誘發흰쥐에 대한 歸脾湯의 亢憂鬱效果. 동의신경정신과학회지. 2002; 13(2): 121-148.
42. 김태헌, 이용수, 류영수. 全身體熱撮影에 의한 憂鬱症과 顔面痲痺의 客觀的 診斷方法 摸索. 동의신경정신과학회지. 2000; 11(2): 87-102.
43. 張明淮, 陣維華, 徐國龍. 心-腦-神志病辨證論治. 黑龍江:黑龍江科學技術出版社. 1988: 71, 72.
44. 張介賓. 景岳全書. 北京:人民衛生出版社. 1997: 437-445, 1172, 1173, 1174, 1190, 1208, 1218, 1219, 1273.
45. 김상효. 동의신경정신과학. 서울:행림출판사. 1980: 258-264.
46. 朱震亨. 丹溪心法附餘. 서울:大星文化社.

1982: 515-527.
47. 趙獻可. 醫貫. 北京:人民衛生出版社. 1982.
48. 劉完素. 素問玄機原病式. 杭州:浙江科學技術出版社. 1984: 71.
49. 李輝東, 周秀芬. 中醫精神科 臨證備要. 北京:中醫古籍出版社.1996: 108, 109.
50. 趙尙華. 張子琳醫療經驗選輯. 太原:山西人民出版社. 1986: 88-91.
51. 全國韓醫科大學本草學敎授. 本草學. 서울: 永林社. 1995: .237, 289, 598.
52. 황의완. 심신증. 서울:행림출판. 1985: 21-27.
53. Cannon WB. The wisdom of the body. New York:Norton and Company Inc. 1963: 19-40.
54. Li T, Harada M, Tamada K, Abe K, Nomoto K. Repeated restraint stress impairs the antitumor T cell response through its suppressive effect on Th1-type CD4+ T cells. Anticaner Res. 1997; 17(6D): 4259-4268.
55. Eun JS, Oh CH., Han JH. Effects of Glycyrrhizae Radix on serum corticosterone and blood histamine content by immobilization stress in mice. Kor. J. Pharmacign., 1989; 20(1): 37-42.
56. 魏 奭. 加味歸脾湯이 생쥐에 Immobilization stress 부하시 혈중 corticosterone과 histamine 함량 및 면역능 변화에 미치는 영향. 원광대학교 대학원. 2004.
57. 강복환. 淸肝解鬱湯이 생쥐에 Immobilization stress 부하시 혈중 corticosterone과 histamine 함량 및 면역능 변화에 미치는 영향. 원광대학교 대학원. 2004.
58. 홍성은. 逍遙散이 생쥐에 Immobilization stress 부하후 혈중 면역기능에 미치는 영향. 원광대학교 대학원. 2002.