동의신경정신과 학회지
J. of Oriental Neuropsychiatry
Vol. 20. No. 3, 2009

附子의 우울증 억제효과에 관한 연구

장문규, 김근우, 구병수
동국대학교 한의과대학 신경정신과학교실

Anti-depressant Effect of the Extracts of *Aconitum carmichaeli*

Moon-Kyoo Chang, Geun-Woo Kim, Byung-Soo Koo
Dept. of Neuropsychiatry, College of Korean Medicine, Dong-Guk University

Abstract

Objectives :
The water and methanol extracts of *Aconitum carmichaeli*(Aconiti Tuber Preparat) were investigated for their anti-depressant effects.

Methods :
In this study, reserpine-induced hypothermia test, tail suspension test and hot plate test. Additionally, the brain monoamine oxidase activity was determined *in vivo*.

Results :
In the reserpine-induced hypothermia test, both extracts suppressed the fall of body temperature compared to the control group in a dose-dependent manner, suggesting the inhibition on hypothermia.
In the tail suspension test, the methanol extract dose-dependently reduced the duration of immobility by 28.4% at a dose of 1 g/kg compared to control group, which is more effective than the water extract.
In the hot plate test, the water extract and methanol extract increased the jump latency time compared to the control group, showing the inhibition rate of 198% and 182%, respectively, at a dose of 1 g/kg.
Methanol extracts potently inhibited the brain monoamine oxidase activity in an *in vivo* assay compared to the control group, showing 84.6% inhibition, but the water extract revealed very weak activity.

투고일 : 8/5 수정일 : 8/25 채택일 : 9/4
교신저자 : 구병수, 경기도 고양시 일산동구 식사동 814 동국대학교 일산한방병원 신경정신과
Tel : 031-961-9140, Fax : 031-961-9009, E-mail : koobs@dongguk.ac.kr
이 논문은 2008년 7월 동국대학교 일반대학원 한의학과 신경정신과학전공 석사학위 논문임

Conclusions :
Above results suggested that the extract of *Aconitum carmichaeli* can be useful for the prevention and treatment of depression.

Key Words :
Depression, *Aconitum carmichaeli*, Anti-depressant effects

Ⅰ. 서 론

우울이라는 정서는 일상생활에서의 슬픈 감정상태와 심한 정신병적 상태를 양극으로 하는 하나의 연속선상에서 설명되고 있는 보편적인 정서로 어느 정도의 우울감은 대분분 경험하게 되는데[1], 우울이 우울 유발조건이나 스트레스의 양에 비해 정도가 지나칠 때, 우울을 일으킨 원인이 분명하지 한을 때, 우울이 심해서 일상생활에 큰 곤란을 야기하거나 자살로까지 이를 수 있는 경우 등을 비정상적이라고 볼 수 있다[2]. 이와 같이 임상적으로 활동증상, 인지증상, 충동장애 조절, 행동증상과 즐거움의 상실, 피로감과 신체 증상 등 다양한 증상들의 조합으로 이루어진 증후군을 우울증이라고 말한다[3-5]. 우리나라의 경우 우울증의 평생유병률이 남자 약 2%, 여자 약 6% 정도로 보고되고 있다[5].

DMS-IV에서는 기분장애라는 항목 아래 양극성장애와 우울장애로 대별하고 있는데[6], 우울증의 대표적인 증상으로는 긴장, 불면증, 식욕상실, 에너지 저하 및 피곤감, 정신-운동지체 그리고 자살에 대한 생각 등을 들고 있는데, 흥미나 쾌락의 상실에 해당하는 증세로 여겨진다[7].

한의학에서 이와 유사한 증상을 鬱證으로 표현하였으며, 鬱에 대하여 『內經·至眞要大論』[8]에서 "諸氣臌鬱 皆屬於肺"라 하여 처음 소개되었으며, 『素問·本神篇』[8]에서는 "久而化鬱", "日久成鬱", "抑之變鬱", "伏之化鬱"이라 하고, 『素問·刺法論』[8]에서 "抑之鬱發"이라 하여 급성적이라기 보다는 만성적인 억압으로 말미암아 형성되는 舒暢, 通暢되지 못한 상태로 보고 있다. 明代의 張介賓[9]은 "怒鬱", "思鬱", "憂鬱" 등의 "情志之鬱"이라는 개념을 설정하여 情緖의 문제를 "鬱症"의 범주에서 보았으며, 최근에는 黃 등[10]은 억압되고 침울한 정신상태로 인하여 모든 생리기능이 침체되는 현상이니, 발산시킬 수 없는 욕구불만이나 지속되는 우울, 지나친 사려나 비탄 등이 원인이 되는 수가 많다고 하였다. 이와 같이 초기에는 氣機가 不暢하여 나타나는 諸病證을 말하는 포괄적인 의미였으나 차츰 정신적인 증상으로 개념이 귀결되고 있다[10-13].

우울증의 원인은 매우 다양한 것으로 알려져 있으며 그 가운데 가장 중요시되는 병태생리학적 측면에서 보면 우울증은 뇌중에서 serotonin이나 epinephrine과 같은 monoamine계 신경전달물질의 감소 또는 결핍으로 발생한다[14,15]. 따라서 우울증 억제 약물은 주로 monoamine 산화효

소 억제제나 선택적 serotonin 재흡수 차단제 등을 많이 사용하나 이들은 빈맥, 구갈, 피로감, 발한, 변비, 현기증을 일으키는 부작용이 있어 한약재를 이용하여 부작용이 적고 선택성이 있는 새로운 형태의 우울증 예방 및 치료제를 개발할 필요성이 있다.

附子(*Aconitum carmichaeli* Debeaux)는 毛茛科(미나리아제비과)에 속한 다년생 초본인 재배종 바꽃의 괴근에 附生한 子根[16,17]으로 辛, 大熱, 有毒하며, 元陽을 보조하는 主藥으로 能升能降하며 能內達能外散[18]한 성질을 가진 陽中之陽의 약물이다. 回陽救逆 補火助陽 溫中止痛 逐風寒濕邪[16]하는 효능이 있어 大汗亡陽 吐利厥逆 心腹冷痛 脾泄冷痢 脚氣水腫 風寒濕痺 踡躃拘攣 陰疽瘡漏 中寒中風痰厥氣厥 柔痙癲癎 小兒慢風[19] 등 一切의 沈寒痼冷之疾을 치료하는데 이용되고 있다. 附子에 대한 실험적 연구는 心係領域疾患[20], 강심작용[21], 혈당강하[22], acetylcholoineesterase 활성저해[23], monoamine oxidase 활성에 미치는 영향[24], 진통효과[25] 등이 있으나 우울증 억제 효과에 대해서는 보고된 바 없다.

이에 附子의 물추출물과 메탄올추출물을 대상으로 다양한 우울증 동물모델을 사용한 실험에서 附子의 항우울효과에 대해 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

Ⅱ. 실 험

1. 재료

1) 약재

실험에 사용한 附子 (*Aconitum carmichaeli* Debeaux, Ranunculaceae)는 동국대학교 한방병원에서 감별하고 충분히 건조된 것을 실험에 사용하였다.

2) 시약

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

3) 기기

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

4) 동물

실험동물은 한국실험동물개발로부터 구입하였으며 미생물 monotoring에서 모두 음성을 나타낸 건강한 ICR계 웅성 mouse (30±1

g)를 본 대학 동물사육사에서 일정한 조건으로 사육하여 사용하였다. 사육조건은 온도는 22±1℃, 습도는 55±5% 그리고 명암은 12시간 light/dark cycle을 유지시켰다. 실험동물을 1주일간 사육실에서 적응시켰으며 실험개시전 24시간 동안 물만 먹이고 절식시켰다. 동물처치는 효소활성의 일중변동을 고려하여 오전 10-12시 사이에 실시하였다.

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

우울증 유발 절차는 전형적인-신체부동스트레스를 이용하였다. 스트레스 유발 방법은 비닐구속을 이용하였는데, 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.

2. 약재추출물 제조

附子 (Aconiti Tuber Preparat)의 물추출물은 건조된 부자 200 g을 분말로 한 다음, 증류수 2.5 ℓ를 넣고 3시간 동안 약 90℃의 수욕(water bath)상에서 가온하에 추출하였다. 추출물을 온시 여과한 다음, 여액을 진공농축기(vacuum evaporator)로 농축하고 다시 냉동건조기 (freeze dryer)로 건조하여 분말로 만들었다. 메탄올 추출물의 경우에는 80% methanol 1.8 ℓ을 사용하여 위와 동일한 방법으로 추출물을 제조하였다. 추출물을 saline에 현탁하여 경구투여하였다.

물추출물은 170.4 g이 얻어졌으며 메탄올 추출물은 8.25 g을 얻었다.

3. 효소원 제조

Monoamine oxidase (MAO) 활성을 측정하기 위한 효소원은 다음과 같은 방법으로 제조하였다. 즉, 실험동물에서 뇌조직을 적출한 다음, 소량의 0.32 M의 ice-cold sucrose 용액으로 한 번 세척하였다. 위의 sucrose 용액으로 10% (w/v) homogenate를 만든 다음, homogenate를 1,000× *g*에서 10분간 원심분리하여 상징액을 얻었다. Pellet을 소량의 sucrose용액으로 2회 세척한 다음, 상징액과 세척액을 합쳐 12,000× *g*에서 20분간 원심분리하였다. 얻어진 pellet (mitochondria fraction)을 sucrose 용액으로 한번 세척한 다음, 효소원으로 사용하였다 이상의 조작은 0～4℃에서 실시하였다.

4. Reserpine-유도 저체온증 억제효과 측정

Mouse에 reserpine을 saline에 녹여 피하주사하면 체온이 저하되는데 부자추출물투여시 체온이 다시 상승하는지를 관찰하였다. 시료를 투여하기 직전에 체온을 측정하고 투여 2시간 후부터 시간별로 특수체온기(Medical Systems Corp., USA. Model: TC-202)로 체온을 측정하였다. 체온측정 후 즉시 reserpine 2.5 mg/kg을 피하주사 하였으며, 주사 후 1 h, 2 h, 4 h, 6 h에 걸쳐 체온을 측정하여 시간변화에 따른 체온의 변화를 기록하였다. 실험결과는 대조군과 비교하여 약재투여 후의 시간경과에 따른 체온변화를 관찰하였다.

5. 꼬리현수법에 의한 항우울효과 측정

꼬리현수법 (tail suspension test)에 의한

항우울활성의 측정은 Steru등의 방법[26]으로 실시하였다. 꼬리가 매달린 쥐는 처음에는 활동적으로 움직이다가 stress로 우울해지면 가만히 있는 부동자세를 보이며 이러한 움직임을 교대로 나타내는데 항우울 약물을 투여하면 부동자세를 보이는 시간 (부동시간; duration of immobility)을 감소시키므로 이 시간을 측정하여 우울증 억제활성을 확인하였다. 부자 추출물을 7일 동안 경구 투여한 다음, 마지막 투여 1시간 후 흰쥐의 꼬리 끝 1 cm 정도를 tape으로 실험대에 부착시키고 적색 조명하에 소음이 차단된 상태에서 6분 동안 꼬리현수법을 시행하여 부동자세를 보이는 시간을 측정하였다. 양성대조약물로는 amitriptyline (1 mg/kg)을 증류수에 녹여 경구투여하여 그 효과를 상호 비교하였다.

6. Hot plate test

Hot plate test는 Suh 등의 방법[27]에 따라 실시하였다. 즉, 50-55℃의 뜨거운 hot plate에 실험동물을 올려놓고 동물이 jump하는 시간을 측정하여 항우울 효과를 조사하였다. 이 검사법은 척수상부 (supraspinal)의 동통회로에 대한 약물의 효과를 검사하는 방법이다. 측정시간은 실험동물의 화상을 방지하기 위하여 40초를 cut-off time으로 하였다. 부자 추출물을 7일 동안 경구 투여한 다음, 마지막 투여 1시간 후 한 마리씩 진통효과를 측정하여 그 시간이 증가하는지를 확인함으로서 항우울 활성을 판정하였다.

7. Monoamine oxidase 억제효과 측정

Serotonin과 같은 monoamine류 신경전달물질을 산화시키는 효소인 monoamine oxidase (MAO; EC 1.4.3.4)의 활성은 Tabor의 방법[28,29]을 준용하여 측정하였다. 이 방법은 기질인 염산 benzylamine이 MAO에 의해 benzaldehyde로 산화된 것을 UV로 측정하는 방법이다. 약 1 mg pellet (mitochondria fraction), 50 mM Trizma-HCl buffer (pH 8.2) 3 ㎖, 1 mM 염산 benzylamine 0.5 ㎖의 반응액에 추출물 1 mg/㎖, 2 mg/㎖, 5 mg/㎖를 각각 DMSO (dimethylsulfoxide)에 용해하여 첨가하였다. 이 혼액을 37℃에서 30분간 incubation한 다음, reaction tube를 즉시 냉수로 냉각하였다. 여기에 3% $ZnSO_4$ 1 ㎖를 가하고 vortex로 mixing한 후, 약 30분 방치하였다. 생성된 침전을 제거한 상징액을 5분간 centrifuge하고 250 nm에서 흡광도 측정하였다. Blank는 반응액을 100℃에서 5분간 가열하여 효소반응을 정지시킨 다음, 측정에 사용하였다.

8. 統計處理

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

Ⅲ. 실험결과

1. Reserpine-유도 저체온증 억제효과

1) 물추출물의 억제효과

부자의 물추출물이 reserpine에 의해 유도된 저체온증을 어느 정도 억제하는지를 측정하였다. 모든 군에서 약물투여 후 2시간까지는 체온변화가 없었으며 2시간 후부터는 각 군이 다른 체온변화를 보여주었다 (Table Ⅰ, Fig. 1). 먼저, 정상쥐는 시간이 경과해도 체온변화가 거의 없었으나 reserpine 투여군

(대조군)은 6시간 후에는 24.1℃까지 떨어졌으며 추출물 투여군은 시간이 지속됨에 따라 용량의존적으로 대조군에 비해 체온하강을 억제시켰다. 즉, 6시간 후의 결과를 비교해 보면, 추출물 500 mg/kg 투여시는 대조군보다 2.4℃ 증가하였으며 1 g/kg 투여시는 3.3℃ 증가하여 체온하강을 효과적으로 억제함을 알 수 있었다.

Table Ⅰ. Effect of the Water Extracts of Aconiti Tuber Preparat on the Onset of Reserpine-Induced Hypothermia

Treatment	Dose	Body temperature (℃)				
		0*	1h	2h	4h	6h
Normal	–	36.6 ±0.24	36.5 ±0.22	36.5 ±0.14	36.5 ±0.43	36.2 ±0.17
Control	–	36.8 ±0.59	35.5 ±0.42	33.5 ±0.63	28.6 ±1.92	24.1 ±0.54
Aconiti Tuber	500 mg/kg	36.8 ±0.13	36.4 ±0.28	34.7 ±0.44	30.4 ±1.44	36.5 ±1.40
	1 kg/kg	36.5 ±0.18	36.5 ±0.35	34.9 ±0.34	31.0 ±0.28	27.4 ±0.52

* : Temperature was detected 2 hours after oral administration without reserpine injection. Both extracts were orally administered with 500 mg/kg. Values represent mean±S.E. for 5 animals. Data of control group were significantly different from the normal group ($p<0.05$) except 4h group.
Data of experimental group (Aconiti Tuber Preparat) were significantly different from the control group ($p<0.05$ or $p<0.01$).

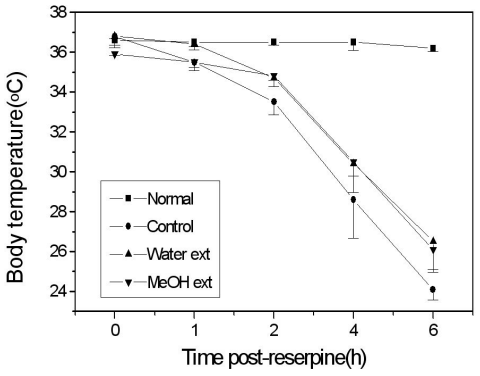


Fig. 1. Effect of acute treatment with the water extracts of Aconiti Tuber Preparat on the onset of reserpine-induced hypothermia.
Reserpine (2.5 mg/kg) was injected subcutaneously. Values represent mean±S.E. for 5 animals.
Data of control group were significantly different from the normal group ($p<0.05$) except 4h group.
Data of experimental group were significantly different from the control group ($p<0.05$ or $p<0.01$).

2) 메탄올 추출물의 억제효과

부자의 메탄올 추출물이 reserpine에 의해 유도된 저체온증을 어느 정도 억제하는지를 측정하였다. 모든 군에서 약물투여후 2시간까지는 체온변화가 없었으며 2시간 후부터는 각 군이 다른 체온변화를 보여주었다 (Table Ⅱ, Fig. 2). 먼저, 정상쥐는 시간이 경과해도 체온변화가 거의 없었으나 reserpine 투여군(대조군)은 6시간후에는 24.1℃까지 떨어졌으며 추출물 투여군은 시간이 지속됨에 따라 용량의존적으로 대조군에 비해 체온하강을 억제시켰다. 즉, 6시간 후의 결과를 비교해 보면, 추출물 500 mg/kg 투여시는 대조군보다 2.0℃ 증가하였으며 1 g/kg 투여시는 3.1℃ 증가하여 체온하강을 효과적으로 억제함을 알 수 있었다.

이상의 결과를 보면, 부자는 물추출물과 메탄올 추출물의 효과가 유의성있는 차이를 보이지 않고 비슷하게 나타났다.

Table Ⅱ. Effect of the Methanol Extracts of Aconiti Tuber Preparat on the Onset of Reserpine-Induced Hypothermia

Treatment	Dose	Body temperature (℃)				
		0[1)]	1h	2h	4h	6h
Normal	–	36.6 ±0.24	36.5 ±0.22	36.5 ±0.14	36.5 ±0.43	36.2 ±0.17
Control	–	36.8 ±0.59	35.5 ±0.42	33.5 ±0.63	28.6 ±1.92	24.1 ±0.54
Aconiti Tuber	500 mg/kg	35.9 ±0.07	35.5 ±0.28	34.8 ±0.20	30.5 ±0.72	26.1 ±1.15
	1 kg/kg	36.5 ±0.34	35.8 ±0.28	35.0 ±0.42	31.2 ±0.26	27.2 ±0.31

1) : Temperature was detected 2 hours after oral administration without reserpine injection. Both extracts were orally administered with 500mg/kg. Values represent mean±S.E. for 5 animals. Data of control group were significantly different from the normal group ($p<0.05$) except 4h group.
Data of experimental group (Aconiti Tuber Preparat) were significantly different from the control group ($p<0.05$ or $p<0.01$).

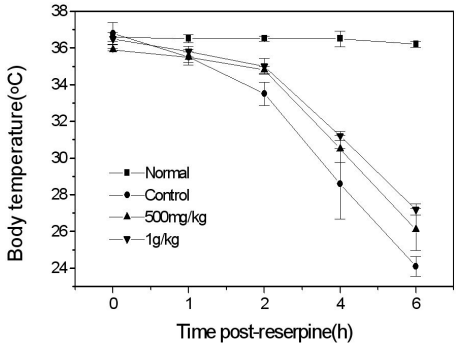


Fig. 2. Effect of acute treatment with the methanol extracts of Aconiti Tuber Preparat on the onset of reserpine-induced hypothermia.

Reserpine (2.5 mg/kg) was injected subcutaneously. Values represent mean±S.E. for 5 animals.
Data of control group were significantly different from the normal group ($p<0.05$) except 4h group.
Data of experimental group (Aconiti Tuber Preparat) were significantly different from the control group ($p<0.05$ or $p<0.01$).

2. 꼬리현수시험시의 항우울효과

1) 물추출물의 효과

실험동물의 꼬리를 매달면 활발히 움직이다가 때로 부동자세를 취하게 되는데, 대조군의 경우 부동시간이 77.6초인데 비해 양성대조 약물인 amitriptyline은 1 mg/kg 투여시에는 대조군에 비해 34.8% 감소되었다. 물추출물 500 mg/kg 투여시에는 부동시간이 65.8초로 15.2%의 억제효과를 나타내었고 추출물 1g/kg 투여시에는 부동시간이 61.4초로 대조군에 비해 20.9%의 유의한 억제효과 ($p<0.05$)를 보여 용량의존적인 효과를 나타내었다. 그러나 amitriptyline 투약의 경우가 물추출물 투여시 보다 항우울효과가 더 우수하였다(Table Ⅲ, Fig. 3).

Table Ⅲ. Inhibitory Effect of the Water Extracts of Aconiti Tuber Preparat on the Duration of Immobility by Tail Suspension Test.

Treatment	Dose	Duration of immobility(sec)	Inhibition(%)
Control	–	77.6±8.65	0
Amitriptyline	1 mg/kg	50.6±6.39*	34.8
Aconiti Tuber	500 mg/kg	65.8±6.67	15.2
	1 g/kg	61.4±7.02*	20.9

Values represent mean±S.E. for 7 animals.
Amitriptyline was used as a positive control.
* : Significantly different from the control group ($p<0.05$).

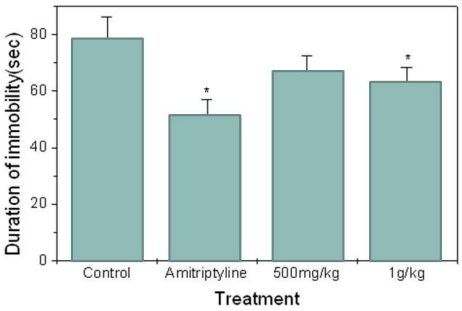


Fig. 3. Antidepressant effect of the water extracts of Aconiti Tuber Preparat and amitriptyline by tail suspension test.

Values represent mean±S.E. for 7 animals. The duration of immobility was recorded for 6 min. Amitriptyline was used as a positive control. * : Significantly different from the control group ($p<0.05$).

2) 메탄올 추출물의 효과

실험동물의 꼬리를 매달면 활발히 움직이다가 때로 부동자세를 취하게 되는데, 대조군의 경우 부동시간이 77.6초인데 비해 메탄올 추출물 500 mg/kg 투여시 부동시간이 62.4초로 19.6%의 억제효과 ($p<0.05$)를 나타내었다. 추출물 1 g/kg 투여시에는 부동시간이 55.6초로 대조군에 비해 28.4%의 유의한 억제효과 ($p<0.05$)를 보여 용량의존적인 효과를 보여주었다. 양성대조 약물인 amitriptyline은 1mg/kg 투여시에는 대조군에 비해 34.8% 감소됨으로서 추출물투여시 보다 항우울효과가 더 우수하였다(Table Ⅳ, Fig. 4).

이상의 결과를 보면, 부자는 물추출물보다는 메탄올 추출물이 본 시험방법에 의한 항우울효과 비교에서 더 우수한 것으로 보인다.

Table IV. Inhibitory Effect of the Methanol Extracts of Aconiti Tuber Preparat on the Duration of Immobility by Tail Suspension Test.

Treatment	Dose	Duration of immobility(sec)	Inhibition(%)
Control	–	77.6±8.65	0
Amitriptyline	1 mg/kg	50.6±6.39*	34.8
Aconiti Tuber	500 mg/kg	62.4±7.43*	19.6
	1 g/kg	55.6±7.86*	28.4

Values represent mean±S.E. for 7 animals.
Amitriptyline was used as a positive control.
* : Significantly different from the control group ($p<0.05$).

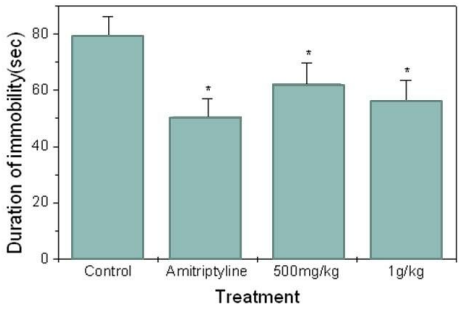


Fig. 4. Antidepressant effect of the methanol extracts of Aconiti Tuber Preparat and amitriptyline and fragrance inhalation by tail suspension test.
Values represent mean±S.E. for 7 animals. The duration of immobility was recorded for 6 min. Amitriptyline was used as a positive control. * : Significantly different from the control group ($p<0.05$).

3. Hot plate test

1) 물추출물의 효과

실험동물을 뜨거운 hot plate 위에 올려놓으면 척수상부 (supraspinal)의 동통회로에 영향을 미쳐 jump를 하거나 뒷다리를 긁게 되는데, 우울증이 억제되면 jump 하는 시간이 늘어나게 된다. 대조군의 jump 시간은 5.6초인데 비해 물추출물은 용량에 비례하여 효과가 유의적으로 ($p<0.05$) 증가하였다. 즉, 500 mg/kg 투여시 13.7초로 대조군에 비해 145% 증가하였으며 1 g/kg 투여시에는 jump 시간이 16.7초로서 대조군에 비해 198% 효과가 증가 ($p<0.05$)하였다(Table V, Fig. 5).

Table V. Inhibitory Effect of the Water Extracts of Aconiti Tuber Preparat on the Jump Latency by Hot Plate Test

Treatment	Dose	Jump latency(sec)	Inhibition(%)
Control	–	5.6±2.48	–
Aconiti Tuber	500 mg/kg	13.7±3.60*	144.6
	1 g/kg	16.7±3.17*	198.2

Values represent mean±S.E. for 6 animals.
Each animal was administered for 7 days per os.
* : Significantly different from the control group ($p<0.05$).

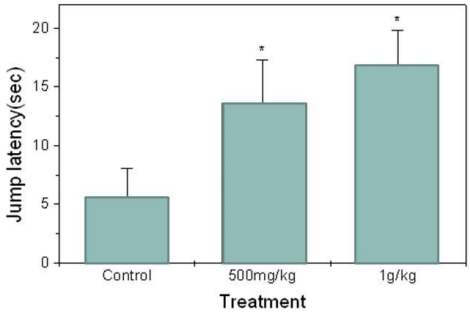


Fig. 5. Antidepressant effect of the water extracts of Aconiti Tuber Preparat by hot plate test.
The latency is expressed as a relative latency against the control group. Values represent mean±S.E. for 6 animals.
* : Significantly different from the control group ($p<0.05$).

2) 메탄올 추출물의 효과

실험동물을 뜨거운 hot plate 위에 올려놓으면 척수상부(supraspinal)의 동통회로에 영향을 미쳐 jump를 하거나 뒷다리를 긁게 되는데, 우울증이 억제되면 jump 하는 시간이 늘어나게 된다. 대조군의 jump 시간은 5.6초인데 비해 메탄올 추출물은 용량에 비례하여 효과가 증가하였다. 즉, 500 mg/kg 투여시 11.7초로 대조군에 비해 109% 정도 유의

적 ($p<0.05$)으로 증가하였으며 1 g/kg 투여시에는 jump 시간이 15.8초로서 대조군에 비해 182% 효과가 증가하였으나 유의성은 없었다(Table Ⅵ, Fig. 6).

이상의 결과를 보면, 본 시험에서는 부자의 물추출물이 메탄올 추출물보다 항우울효과가 더 우수한 것으로 보인다.

Table Ⅵ. Inhibitory Effect of the Methanol Extracts of Aconiti Tuber Preparat on the Jump Latency by Hot Plate Test

Treatment	Dose	Jump latency(sec)	Inhibition(%)
Control	–	5.6±2.48	–
Aconiti Tuber	500 mg/kg	11.7±2.79*	108.9
	1 g/kg	15.8±4.59	182.1

Values represent mean±S.E. for 6 animals.
Each animal was administered for 7 days per os.
* : Significantly different from the control group ($p<0.05$).

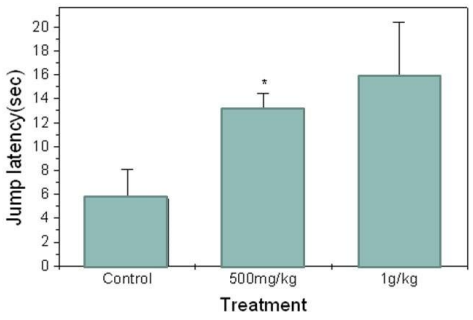


Fig. 6. Antidepressant effect of the methanol extracts of Aconiti Tuber Preparat by hot plate test. The latency is expressed as a relative latency against the control group. Values represent mean±S.E. for 6 animals.
* : Significantly different from the control group ($p<0.05$).

4. Monoamine oxidase 억제활성

1) 물추출물의 억제활성

세포내의 mitochondria 외막에 존재하여 serotonin 등의 신경전달물질을 분해하는 monoamine oxidase (MAO)의 효소활성을 부자의 물추출물을 용량별로 투여한 흰쥐의 뇌조직을 대상으로 측정하였다. 그 결과, 추출물 500 mg/kg 투여시는 활성이 92.9%로 실제 억제효과는 7.1%에 불과하였으며 1 g/kg 투여시에도 약 10% 정도의 억제효과만을 보여 물추출물은 용량을 증가시켜도 MAO 억제효과가 낮은 것으로 나타났다(Table Ⅶ, Fig. 7). 양성대조약물인 amitriptyline 투여 시에는 효소활성이 63.2%로서 약 36.8%의 억제효과를 보였다.

Table Ⅶ. Effect of the extracts of the water extracts of Aconiti Tuber Preparat on the mouse brain monoamine oxidase *in vivo*

Treatment	Dose	Relative activity(%)
Control	–	100
Amitriptyline	1 mg/kg	63.16
Aconiti Tuber	500 mg/kg	92.85
	1 g/kg	89.91

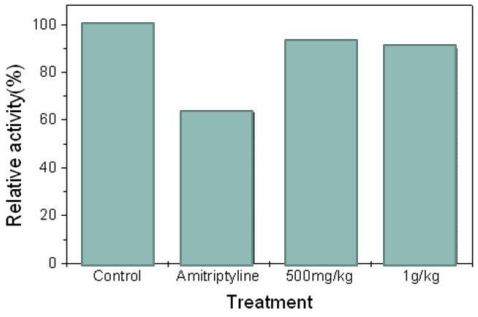


Fig. 7. Inhibitory activity of the water extracts of Aconiti Tuber Preparat on the mouse brain monoamine oxidase. The activity is expressed as a relative activity against the control group.

2) 메탄올 추출물의 억제활성

세포내의 mitochondria 외막에 존재하여 serotonin 등의 신경전달물질을 분해하는 monoamine oxidase (MAO)의 효소활성을 부자의 메탄올 추출물을 용량별로 투여한 흰쥐의 뇌조직을 대상으로 측정하였다. 그 결과, 추출물 500 mg/kg 투여시는 활성이 45.2%로 실제 억제효과가 54.8%에 이르렀으

며 1 g/kg 투여시에는 더욱 효과가 증가하여 84.6%의 매우 강력한 효소억제효과를 나타내었다(Table Ⅷ, Fig. 8).

이러한 효과는 양성대조약물인 amitriptyline 투여시 보다 훨씬 강한 것으로서 부자의 메탄올 추출물은 향후 보다 정밀한 실험을 실시할 필요가 있을 것으로 생각된다.

Table Ⅷ. Effect of the methanol extracts of Aconiti Tuber Preparat on the mouse brain monoamine oxidase *in vivo*

Treatment	Dose	Relative activity (%)
Control	–	100
Amitriptyline	1 mg/kg	63.16
Aconiti Tuber	500 mg/kg	45.20
	1 g/kg	25.44

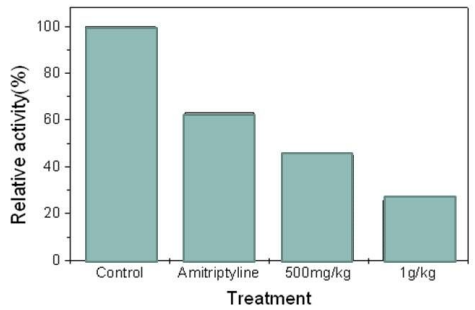


Fig. 8. Inhibitory activity of the methanol extracts of Aconiti Tuber Preparat on the mouse brain monoamine oxidase. The activity is expressed as a relative activity against the control group.

Ⅳ. 고 찰

우울은 대부분의 사람들에게서 볼 수 있는 보편적인 정서로서 누구나 살아가면서 어느 정도의 우울감을 경험하게 된다. 우울이라는 정서는 일상생활에서의 슬픈 감정상태와 심한 정신병적 상태를 양극으로 하는 하나의 연속선상에서 설명되고 있으며[1], 원인이 분명하지 않거나 일상생활에 큰 곤란을 야기하거나 자살로 이어지는 경우 등은 비정상적으로 볼 수 있다[2].

다양한 증상들의 조합으로 이루어진 증후군인 우울증의 대표적인 증상으로는 긴장, 불면증, 식욕상실, 에너지 저하 및 피곤감, 정신-운동지체 그리고 자살에 대한 생각 등을 들 수 있다. 우울, 멜랑콜리, 자살, 조증 등의 기록은 고대의 문헌이나 시에 많이 나타나 있지만 의학적으로 기록되기는 Hippocrates에서 부터이며, 1896년 kraepelin이 당시까지의 기술을 종합하여 조울 정신병으로 명명하고 체계적으로 분류를 시도하였으며, 이 개념은 현재에 이르기까지 사용되고 있다[5]. 이밖에도 우울의 분류를 시도했던 연구자들은 이를 신경증적-정신병적, 반응성-내인성, 일차적-이차적, 단극적-양극적, 지체성-초조성 등으로 구분하기도 하였다[27]. 최근에는 DMS-IV에서 기분장애라는 항목 아래 양극성장애와 우울장애로 대별하고 있다[6]. 양극성장애는 우울증 삽화가 있건 없건 1회 또는 그 이상의 조증삽화가 나타나는 장애로 mixed, manic, depressed cyclothymia로 재분류된다. 우울장애 또는 주요우울증은 조증 삽화 발생없이 우울증만 1회 이상 발병하는 경우로 single episode, recurrent, dysthymia로 재분류된다[4].

임상에서 우울은 기본적 정서이므로 우울증을 진단받지 않은 환자에서도 우울증상을 발견하게 되는 경우가 많은데, 성인에서 가장 흔한 정신과적 장애로서 평생유병률은 대체로 남자 10%, 여자 20%, 양극성 장애는 남녀 모두 1%이다. 그러나 빈도는 주요우울증에서 남자 0.2%, 여자 0.6%, 양극성장애는 남자 0.01%, 여자 0.03%이다. 우리나라의 경우 우울증의 평생유병률이 남자 약 2%, 여자 약 6% 정도로 보고되고 있다[5].

우울증의 원인은 매우 다양한 것으로 알려져 있

으며 그 가운데 가장 중요시되는 병태생리학적 측면에서 보면 우울증은 뇌중에서 serotonin이나 epinephrine과 같은 monoamine계 신경전달물질의 감소 또는 결핍으로 발생[14,15]한다. 따라서 우울증 억제 약물은 주로 monoamine 산화효소 억제제(tranylcypromine 등)나 선택적 serotonin 재흡수 차단제(fluoxetine 등) 등을 많이 사용하나 이들은 빈맥, 구갈, 피로감, 발한, 변비, 현기증을 일으키는 부작용이 있어 한약재를 이용하여 부작용이 적고 선택성이 있는 새로운 형태의 우울증 예방 및 치료제를 개발할 필요성이 있다.

현대 중의학에서는 悲哀憂愁傷心, 使心氣不足, 心血虧損, 心火亢盛, 心神失遂로 인해 각종 心病症候가 출현하거나, 鬱怒傷肝, 肝失條達 則氣機鬱滯한 경우, 氣爲血帥 氣鬱日久 則血瘀不行 形成血鬱한 경우, 思慮傷脾, 肝鬱傷脾, 使脾失健運, 溫濕生痰, 痰氣互結, 濕濁不和, 食滯 不消로 痰鬱, 食鬱, 濕鬱이 형성되는 것을 鬱症의 개념으로 삼고 있으며, 이는 心, 肝, 脾 三臟이 관여한 증후군로 인식하고 있음을 보여주는 것이다[30].

이와 같이 우울증과 대비할 수 있는 한의학적인 용어는 鬱症으로, 초기에는 氣機가 不暢하여 나타나는 증후군을 의미하는 포괄적 개념이었으나 차츰 정신적인 증상의 개념으로 귀결되고 있다[10-13].

鬱의 개념은 『素問·至眞要大論』[8]에서의 "諸氣膹鬱 皆屬於肺"라 하여 鬱을 처음으로 소개하였으며, 『素問·六元正紀大論』[8]에서는 "木鬱達之, 火鬱發之, 土鬱奪之, 今鬱泄之, 水鬱折之"라 하여 五氣와 결부시켜 나누었고, 『素問·刺法論』[8]의 "抑之鬱發"과 『素問·本病論』[8]의 "久而化鬱, 日久成鬱, 抑之變鬱, 伏之化鬱" 등은 만성적인 억압으로 말미암아 형성되는 舒暢, 通暢되는 상태를 말하였으며, 『素問·擧痛論』[8]에서는 "五氣留而不行 故氣結矣"라하였다. 이러한 개념은 후대로 갈수록 정신적인 개념의 의미가 커져 우울증과의 관련성이 깊어지는데, 明代의 張介賓[9]은 怒鬱, 思鬱, 憂鬱 등의 情志之鬱이라는 개념을 설정하여 憂鬱症을 "鬱症"의 범주로 귀결시켰으며, 『東洋醫學大辭典』[31]에 "鬱者鬱結也 凡滯而不通者 皆爲之鬱"이라 하였다. 또한 최근에는 黃 등[10]이 억압되고 침울한 정신상태로 인하여 모든 생리기능이 침체되는 현상이니, 발산시킬 수 없는 욕구불만이나 지속되는 우울, 지나친 사려나 비탄 등이 원인이 되는 수가 많다고 한 바와 같이 우울증을 울증으로 해석하고 있다.

鬱症의 원인에 대해 朱[32]는 七情, 寒熱, 九氣, 雨濕, 酒漿을 말하였고, 劉[33]는 鬱이 火에서 發할 수 있음을 말하였고, 沈[34], 張[35], 何[36]는 六淫七情을, 魏[37]는 肝氣不平을, 葉[38]은 情志의 鬱結로 肝, 心, 脾의 기능이 失調되어 다양한 증후가 발생한다 하였는데, 후대로 가면서 情志所因이 강조되고 있음을 알 수 있다.

鬱證의 증상에 대해 許[39]와 朱[32,40]는 氣鬱, 血鬱, 食鬱, 痰鬱, 熱鬱, 濕鬱로 나누어 각각의 증상을 말하였으며, 徐[41]와 林[42]은 情志와 臟腑氣血로 구분하여 설명하였고, 張[43]은 허증과 실증으로 나누어 설명하였다.

鬱證의 경과에 대해서는 張은 鬱症[44]의 초기에는 인체가 實하여 氣滯와 痰滯, 食滯, 血瘀 등이 함께 발병하여 대부분 실증을 보이나, 시간이 경과하면 脾가 상하고 血氣가 耗損되어 허증으로 변하게 된다고 하였으며, 呂[11]는 鬱證을 氣鬱型과 血虛型으로 나누어 변증시치하였는데, 氣鬱型은 肝氣鬱結하여 腦神이 손상된 것으로 精神抑鬱, 胸脇脹痛, 心煩意亂 등이 나타나며, 血虛型은 병기가

길어져서 발하는 경우로 心脾兩虛하여 不安, 失眠, 多思한다고 하였다. 이것은 현대 중의학에서부터 나타나는 것으로, 心, 肝, 脾의 三臟에 의한 고찰의 결과로 인식할 수 있다.

또한 朱[32]는 "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』[45]에서 "盖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[33]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 귀속시켰다.

우울증의 주요 증상에 대해 한가지 증상 개념이 아니라 증후군으로 귀납되고 총결되는데, 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 張[40]은 鬱症을 肝氣鬱結, 氣鬱化火, 痰氣鬱結의 실증과 久鬱傷神, 陰虛火旺의 허증으로 나누어 각각의 다양한 증상을 열거하였는데, 실증과 허증 모두에서 火에 의한 증상을 기술하고 있다.

이상과 같이 한의학에서는 일반적으로 鬱症이라고 하였을 때 광의적으로는 인체생리과정중에 일어나는 기능적인 장애 및 병리적인 산물을 말하며, 협의적으로는 情志의 鬱로써 정신적인 면에 있어서의 情緖의 병리증상을 말하는 것인 바, 서양의학에서의 외적요인에 의한 우울증이 이에 해당한다고 하겠다.

附子는 毛茛科(미나리아제비과)에 속한 다년생 초본인 재배종 바꽃의 괴근에 附生한 子根[16,17]으로 辛, 大熱, 有毒하며, 元陽을 보조하는 主藥으로 能升能降하며 能內達能外散[18]한 성질을 가진 陽中之陽의 약물이다. 回陽救逆 補火助陽 溫中止痛 逐風寒濕邪[16]하는 효능이 있어 大汗亡陽 吐利厥逆 心腹冷痛 脾泄冷痢 脚氣水腫 風寒濕痺 蹉躠拘攣 陰疽瘡漏 中寒中風 痰厥氣厥 柔痓癲癎 小兒慢風[19] 등 一切의 沈寒痼冷之疾을 치료하는데 이용되고 있다. 附子에 대한 실험적 연구는 心係領域疾患[20], 강심작용[21], 혈당강하[22], acetylcholoineesterase 활성저해[23], monoamine oxidase 활성에 미치는 영향[24], 진통효과[25]등이 있으나 우울증 억제 효과에 대해서는 보고된 바 없다.

본 실험에서는 附子추출물의 항우울효능을 검증하기 위하여 물추출물과 메탄올추출물을 용량별로 경구투여한 다음, 꼬리현수시험(tail suspension test), reserpine-유도 저체온증 억제효과시험 (reserpine-induced hypothermia test) 및 hot plate test를 실시하였고 신경전달물질인 serotonin의 분해효소인 monoamine oxidase 억제활성을 측정하여 상호, 비교하였다.

먼저 reserpine-유도 저체온증 억제효과를 살펴보았다. 附子의 물추출물은 모든 군에서 약물투여후 2시간 까지는 체온변화가 없었으며 2시간 후부터는 각 군이 다른 체온변화를 보여주었다(Table Ⅰ, Fig. 1). 먼저, 정상쥐는 시간이 경과해도 체온변화가 거의 없었으나 reserpine 투여군(대조군)은 6시간 후에는 24.1℃까지 떨어졌으며 추출물 투여군은 시간이 지속됨에 따라 용량의존적으로 대조군에 비해 체온하강을 억제시켰다. 즉, 6시간 후의 결과를 비교해 보면, 추출물 500 mg/kg 투여시는 대조군보다 2.4℃ 증가하였으며 1 g/kg 투여시는 3.3℃ 증가하여 체온하강을 효과적으로 억제함을 알 수 있었다.

附子의 메탄올 추출물이 reserpine에 의해 유도된 저체온증을 어느 정도 억제하는지를 측정하였다. 그 결과, 추출물 투여군은 시간이 지속됨에 따라 용량의존적으로 대조군에

비해 체온하강을 억제시켰다. 즉, 6시간 후의 결과를 비교해 보면, 추출물 500 mg/kg 투여시는 대조군보다 2.0℃ 증가하였으며 1 g/kg 투여시는 3.1℃ 증가하여 체온하강을 효과적으로 억제함을 알 수 있었다.

이상의 결과를 보면, 附子는 물추출물과 메탄올 추출물의 효과가 거의 비슷함을 알 수 있다. 꼬리현수시험시의 항우울효과를 관찰한 결과, 대조군의 경우 부동시간이 77.6초인데 비해서 물추출물 500 mg/kg 투여시 부동시간이 65.8초로 15.2%의 억제효과를 나타내었다. 추출물 1 g/kg 투여시에는 부동시간이 61.4초로 대조군에 비해 20.9%의 유의적인 억제효과 ($p<0.05$)를 보여 용량의존적인 효과를 나타내었다. 양성대조 약물인 amitriptyline은 1 mg/kg 투여시에는 대조군에 비해 34.8% 감소됨으로서 추출물투여시 보다 항우울효과가 더 우수하였다(Table Ⅲ, Fig. 3).

메탄올 추출물의 경우에는 500 mg/kg 투여시 부동시간이 62.4초로 19.6%의 억제효과 ($p<0.05$)를 나타내었다. 추출물 1 g/kg 투여시에는 부동시간이 55.6초로 대조군에 비해 28.4%의 억제효과 ($p<0.05$)를 보여 용량의존적인 효과를 보여주었다. 양성대조 약물인 amitriptyline은 1 mg/kg 투여시에는 대조군에 비해 34.8% 감소됨으로서 추출물투여시 보다 항우울효과가 더 우수하였다(Table Ⅳ, Fig. 4).

이상의 결과를 보면, 附子는 물추출물보다는 메탄올 추출물이 본 시험방법에 의한 항우울효과 비교에서 더 우수한 것으로 보인다.

다음으로 Hot plate test를 실시하여 附子의 항우울효과를 확인하였다. 附子의 물추출물의 효과에서는 대조군의 jump 시간은 5.6초인데 비해 물추출물은 용량에 비례하여 효과가 유의적으로 ($p<0.05$) 증가하였다. 즉, 500 mg/kg 투여시 13.7초로 대조군에 비해 145% 증가하였으며 1 g/kg 투여시에는 jump 시간이 16.7초로서 대조군에 비해 198% 효과가 증가 ($p<0.05$)하였다(Table Ⅴ, Fig. 5).

그러나 메탄올 추출물은 이보다 다소 약하여 500 mg/kg 투여시 11.7초로 대조군에 비해 109% 정도 유의적 ($p<0.05$)으로 증가하였으며 1 g/kg 투여시에는 jump 시간이 15.8초로서 대조군에 비해 182% 효과가 증가하였으나 유의성은 없었다(Table Ⅵ, Fig. 6).

Monoamine oxidase 억제활성을 측정한 결과, 물추출물은 500 mg/kg 투여시는 활성이 92.9%로 실제 억제효과는 7.1%에 불과하였으며 1 g/kg 투여시에도 약 10% 정도의 억제효과만을 보여 물추출물은 용량을 증가시켜도 MAO 억제효과가 낮은 것으로 나타났다(Table Ⅶ, Fig. 7). 양성대조약물인 amitriptyline 투여시에는 효소활성이 63.2%로서 약 36.8%의 억제효과를 보였다.

이에 비하여 메탄올 추출물은 효소활성을 매우 강하게 억제하였는데 추출물 500 mg/kg 투여시는 활성이 45.2%로 실제 억제효과가 54.8%에 이르렀으며 1 g/kg 투여시에는 더욱 효과가 증가하여 84.6%의 효소억제효과를 나타내었다(Table Ⅷ, Fig. 8). 이러한 효과는 양성대조약물인 amitriptyline 투여시 보다 훨씬 강한 것으로서 附子의 메탄올 추출물은 향후 보다 정밀한 실험을 실시할 필요가 있을 것으로 생각된다.

Ⅴ. 결 론

附子의 항우울효과를 검증하기 위하여 물추

출물과 메탄올 추출물을 대상으로 Reserpine-유도 저체온증 억제효과, 꼬리현수법 및 Hot plate test에 의한 항우울효과 및 신경전달물질 분해효소의 억제효과를 투여용량을 달리하여 검토한 결과, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 附子의 물추출물 및 메탄올 추출물은 모두 reserpine에 의해 유발된 체온저하를 용량의존적으로 억제하였는데 500 mg/kg 투여시에는 2℃ 이상, 1 g/kg 투여시에는 3℃ 이상 체온이 상승되었으며 물추출물이 메탄올 추출물보다 더 효과적이었다.

2. 附子의 물추출물 및 메탄올 추출물은 모두 꼬리현수에 의한 부동시간을 대조군에 비해 용량의존적으로 감소시켰는데 그 효과는 메탄올 추출물이 보다 우수하여 1 g/kg 투여시 28.4%의 억제효과를 보였으며 양성대조군보다는 약하게 나타났다.

3. 附子의 물추출물 및 메탄올 추출물은 모두 Hot Plate test에서의 jump 시간을 용량의존적으로 연장시켰는데 그 효과는 물추출물이 메탄올 추출물이 보다 우수하여 대조군에 비해 2배정도 항우울효과가 강하였다.

4. 附子의 물추출물은 실험동물의 뇌조직을 대상으로 한 실험에서 신경전달물질 분해효소인 monoamine oxidase의 활성을 억제시키는 효과가 약하였으나 메탄올 추출물은 그 효과가 매우 우수하여 1 g/kg 투여시에는 84.6%의 강력한 억제효과를 보였으며 이는 양성대조군보다도 강한 효과이다.

이상의 실험적 연구결과, 附子는 다양한 동물모델에서 우수한 항우울효과를 보였으며 또한 뇌중 신경전달물질 분해효소를 저해하므로 항우울 약재로도 효과적으로 사용할 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Lazarus, R.S. Pattern of adjustment. Neu York:McGrew Hill. 1976:115-6.
2. Mohoney, M.J. Abnormal psychology : Perspectives on human variance. New York:harper & Raw Publishers. 1980:222-5.
3. Kaplan H.I., Sadock B.J. Mood disorders, in Synopsis of psychiatry, Williams & Wilkins, 8th ed. 1998:524-80.
4. 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.
5. 민성길. 최신정신의학. 제4판. 서울:일조각. 1999:257-78.
6. 이근후. 정신장애의 진단 및 통계편람. 제4판(DSM-IV). 서울:하나출판. 1995:419-33.
7. Amercian Psychiatric Association. DSM-IV diagnosis and statistical manual of psychiatric disorders. 4th. ed. Washington DC. 1994:713-84.
8. 洪元植. 精校黃帝內經素問. 서울:東洋醫學研究院. 1981:146, 277, 282, 288-9, 303.
9. 張介賓. 景岳全書. 서울:大星文化社. 1988:413-9.
10. 황의완, 김지혁. 동의정신의학. 서울:현대의학서적사. 1992:608-11.

11. 呂光營. 中醫腦病證治. 北京:科學技術文獻出版社. 1991:72-81.
12. 王琦 外 編. 黃帝內經素問今釋. 서울:成輔社. 1983:382, 439.
13. 李梴. 醫學入門. 南昌:江西科學技術出版社. 1988:734-6.
14. Mass, J.W., Fawcett, J.A., Dekirmenjian, H. 3-Methoxy-4-hydroxyphenyl-glycol(MHPG) excretion in depressive states. Arch. Gen. Psychiatry. 1968;19:129-34.
15. Goodwin, F.K., Rubovits, R., Jimerson, D.C. 5-HT and norepinephrine "subgroups" in depression. Metabolites findings and clinical pharmacological correlation. Sci. Proc. Am. Psychiatr. Assoc. 1977;130:108-31.
16. 辛民敎. 臨床本草學. 서울:永林出版社. 1988:263-4.
17. 申佶求. 申氏本草學. 서울:壽文社. 1988:23.
18. 張錫純. 醫學衷中參西錄. 河北:河北科學技術出版社. 1985:97.
19. 李時珍. 本草綱目. 北京:人民衛生出版社. 1982:1161.
20. 이경애, 권정남, 이원철. 心系領域疾患 火熱證에 사용된 附子의 活用에 대한 文獻的 硏究. 東國大學校韓醫學硏究所 論文集. 1998;6(2):145-65.
21. Konno, C., Shirasaka, M., Hikino, H. Cardioactive principle of aconitum carmichaeli roots. Planta medica. 1979;35:150-5.
22. Konno, C., Murayama, M., Sugiyama, K., Arai, M.. Murakami, M., Takahashi, M., Hikino, H. Isolation and hypoglycemic activity of aconitans A, B, C and D, glycans of Aconitum carmichaeli roots. Planta medica. 1985;41:160-1.
23. Lee, Bong Ho, Choi, Byoung Wook, Ryu, Geon Seek, Lee, Eun Seog, Kang, Kye Jung, Hwang, Dho Yeun, Hong, Nam Doo. Screening of the acetylcholinesterase inhibitors from medicinal plants. 생약학회지. 1997;28:167-73.
24. 황금희, 김인락, 한용남. 한성 및 열성한약재가 모노아민 산화효소의 활성에 미치는 영향. 생약학회지. 1999;30:145-50.
25. Masanori, T., Kazuaki, N., Yuji, O., Masamichi, N., Mikio, F., Masaki, A., Minoru, O. 8-O-cinnamoylneoline, a new alkaloid from the flower buds of Aconitum carmichaeli and its toxic and analgesic activities. Planta medica. 2003;69:800-3.
26. Steru, L., Chermat, R., Thierry, B., Simon, P. The tailsuspension test : A new method for screening antidepressants in mice. Psychopharmacology. 1985;85:367-70.
27. Suh, H.H., Tseng, L.F. Intrathecal β-funaltrexamine antagonizes intra-cerebroventricular β-endorphin but morphine-induced analgesiain mice. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1988;245:587-93.
28. Tabor, C.W., Tabor, H., Rosenthal, S.M. Purification of amine oxidase J. Biol. Chem. 1964;208:645-61.
29. 박희섭, 최명언. 벤질아민을 기질로 사용한 뇌 monoamine oxidase의 기초성질. 한국생화학회지. 1983;16:189-98.
30. 上海中醫學院 篇. 中醫內科學. 香港:商務印書館. 1983:188-93.
31. 謝觀. 東洋醫學大辭典. 서울:高文社. 1985:1170-1.
32. 朱震亨. 丹溪心法附餘. 서울:大星文化社.

1982:515-27.
33. 劉河間. 素問玄機原病式. 浙江:浙江科學技術出版社. 1984:71.
34. 沈金鰲. 沈氏尊生書. 台北:自由出版社. 1979:62-4.
35. 張明淮. 心-腦-神志病辨證論治. 서울:의성당. 1988:69-74.
36. 何夢瑤. 醫碥. 上海:上海科學技術出版社. 1982:113-5.
37. 魏之琇. 續名醫類案. 北京:人民衛生出版社. 1982:224-33.
38. 葉天士. 臨證指南醫案. 台北:新文豊出版公司. 1990:405-6.
39. 許浚. 東醫寶鑑. 서울:남산당. 1976:92.
40. 朱震亨. 丹溪醫集. 北京:人民衛生出版社. 1993:344-5.
41. 徐春甫. 古今醫統. 台北:薪文豊出判公司. 1976:2175-90.
42. 林佩琴. 類證治裁. 北京:中國中醫藥出版社. 1997:195-7.
43. 張瑞. 張氏醫統. 上海:上海科學技術出版社. 1990:105-7.
44. 張伯臾. 中醫內科學. 北京:人民衛生出版社. 1988:5-7, 238-46.
45. 趙獻可. 醫貫. 北京:人民衛生出版社. 1982.