

## 養心湯 및 養心湯加柿葉이 拘束Stress 흰쥐의 腦部位別 Catecholamines 함량에 미치는 影響

慶山大學校 韓醫科大學

宋必正, 鄭大奎

### I. 緒論

文明의 발전과 生活의 다양화로 인하여 우리 현대인 은 많은 스트레스를 받고 있으며, 그 스트레스는 증가 일로에 있다고 해도 지나친 말은 아니다.

Hans Selye<sup>36,94)</sup> 는 스트레스를 어떤 요구에 대한 신체의 비특이적인 반응(the nonspecific response of the body to any demand) 이라고 정의하고 stressor를 스트레스 반응을 유발시키는 환경적 자극(the environmental stimulus that provokes the stress response) 이라고 하였다.

인체에 스트레스가 가해지면 腦下垂體-副腎을 축으로 하는 내분비작용으로 각종 반응을 일으키는데, 생체가 外界의 變化에 적응하기 위한 반응을 全身適應症候群 (general adaptation syndrome)이라 하여 警告期, 抵抗期, 疲勞期,의 3단계로 나누어 설명하였다.<sup>50,94,23)</sup>

韓醫學에서는 인체를 소우주라 하여 인간과 자연환경 간의 관계를 특히 중시하였으며<sup>11)</sup> 정신적인 과로 즉 七情傷이나 육체적인 과로, 飲食不節, 過飲, 過色, 등은 五藏의 虛實, 血虛, 精損, 氣虛, 氣의 循環障礙, 痰涎의 造成, 등의 병적인 요인을 만들어 준다고 하였으며, 이러한 요인에 대한 인체의 반응을 七情이나 外氣가 인체에 미치는 영향으로 설명하여 七氣, 九氣, 中氣, 氣痛, 氣鬱, 氣逆, 등으로 나누며 이러한 증후는 하나의 스트레스 현상이라 할 수 있다고 하였다.<sup>51)</sup>

stress에 대한 韓醫學의 研究報文 으로는 스트레스가

생체에 미치는 영향을 각기 구분하여 尿中 catecholamine의 측정,<sup>4,7,8,22,38,42)</sup> 血中 catecholamine 함량의 變化,<sup>3,10,44)</sup> 행동 체중의 變化 및 위궤양의 발생 정도,<sup>17,19,20)</sup> glucose 와 효소 등의 혈액학적 變化,<sup>13,43)</sup> 腦 부위별 catecholamine 함량을<sup>12,18)</sup> 측정지표로 抗stress 효과를 보고 한 바 있으나 養心湯 및 養心湯加柿葉에 대한 抗stress 효과를 연구한 보고서는 없었다.

養心湯은 A.D. 1575년 明대 李<sup>7)</sup> 의 醫學入門에 최초로 收錄된 處方으로서 이후 歷代 醫家<sup>2,9,30,48,53,57)</sup> 들에 의하여 勞苦憂思, 傷心痰多, 少睡驚悸 등중에 應用 할 수 있다고 하였다. 또한 柿葉은 民間藥<sup>21,47)</sup> 으로 血壓降下<sup>47)</sup> 등에 사용한다고 알려졌지만 이에 대한 실험 보고는 발표된 바가 없었다.

이에 저자는 흰쥐에게 養心湯, 養心湯加柿葉, 柿葉 엑기스 단독 投與群으로 나누어 예방적으로 투여하고 拘束stress를 가한후 catecholamine 및 serotonin 함량의 변화를 뇌부위별로 High Performance Liquid Chromatography(HPLC)로 측정한 결과 유의한 성적을 얻었기에 보고하는 바이다.

### II. 實驗

#### 1. 材料 및 動物

##### 1) 材料

재료는 시중 건재약국에서 매일 정선한 후 사용하였으며 處方은 李<sup>7)</sup> 의 醫學入門에 기재된 養心湯으로 내

용과 1貼 분량은 다음과 같다.

① 養心湯

白茯苓	Hoelen	15g
黃芪	Astragali Radix	15g
白茯苓	Poria	9g
當歸	Angelicae Gigantis Radix	9g
酸棗仁(炒)	Zizyphi Semen	9g
黨參	Codonopsis Pilosulae Radix	9g
法半夏	Pinelliae Tuber	6g
柏子仁	Biotae Semen	6g
五味子	Maximowicziae Fructus	6g
甘草(炙)	Glycyrrhizae Radix	6g
川芎	Cnidii Rhizoma	5g
遠志	Polygalae Radix	3g
肉桂	Cinnamomi Corfex Spisus	3g

Total amount 101g

② 養心湯 加 柿葉

①의 養心湯	101g
柿葉 Siyup	15g

Total amount 110g

③ 柿葉 Siyup 15g

2) 動物

실험동물은 체중 200g 내외의 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐를 사용하였으며, 고형사료와 물을 충분히 공급하면서 실험실환경에서 3주간 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

2. 方法

1) 검액의 조제 및 투여

위의 처방재료 養心湯과 養心湯 加柿葉은 2첩 분량인 202g과 232g을 柿葉은 100g을 환류냉각기가 부착된 5,000ml round flask에 넣고 증류수 2,000ml를 넣어 약 3시간동안 가열하여 여과포로 여과한 여액을 rotary evaporator로 감압농축한 다음 동결건조기에서 완전히

건조하여 각각 48g, 53.3g 및 24.4g의 추출물을 얻었다.

검액의 투여는 흰쥐 체중 200g당 1g의 추출물들을 증류수에 녹여 1일 2회 2주일동안 경구투여하였으며, 구속시는 12시간 구속직전과 구속직후에 1회씩 경구투여하였다.

2) 拘束스트레스 賦與 방법<sup>78,85)</sup>

흰쥐 12마리씩을 한 군으로 하여 정상군, 구속군(이하 대조군) 및 검액투여군(이하 실험군)으로 나누고, 대조군과 실험군은 나무로 만든 구속상자(5×5×20cm)에 넣어 1일 12시간씩 3일간 구속하였으며 구속된 12시간 동안은 절식하였다. 투여군은 구속스트레스를 부여하기 12일 전부터 1일 1회 검액을 경구투여한 후 대조군과 동일하게 구속하였으며 구속시에는 구속직전과 구속직후에 1회 씩 검액을 경구투여하였다.

3) 腦의 部位別 分離<sup>67)</sup>

구속스트레스 부여후 실험동물을 단두대로 단두하고 즉시 뇌를 적출하여 액화질소용기(-170℃)에 넣어 20초간 동결한 후 동결보관하였다. 적출된 뇌는 Microdissection of Fresh Brain Tissue Slice를 참고하여 뇌를 전방에서 1mm 두께의 관상절편을 만든 후 전두대뇌 피질, 선조체, 시상하부 및 해마 부위를 분리하여 각각 화학천칭으로 무게를 측정하였다.

4) 腦組織 試料의 前處理 方法

분리한 뇌조직은 perchloric acid-용액 600μl(0.17M perchloric acid 510μl+2μM DHBA 90μl)에 넣어 glass microhomogenizer로 균질화하고 4℃에서 10분간 방치한 후 4℃, 11,000rpm으로 30분간 원심분리하여 상청액을 채취하여 상청액을 millipore filter(0.2μm)로 여과하여 HPLC주입용 시료로 사용하였다.

5) Catecholamines 定量 方法<sup>79,98)</sup>

Catecholamines 定量은 DHBA에 의한 internal standard방법을 사용하였으며, 측정된 수치를 1g당으로 계산하여 자료로 사용하였다. Catecholamines 量을 표준화하기 위하여 perchloric acid-용액 600μl(0.17M perchloric acid 510μl+2μM DHBA 90μl)에 norepine-

phrine(Sigma, USA), epinephrine(Sigma, USA), dopamine(Sigma, USA) 및 serotonin(Sigma, USA)을 각각 1ng씩 넣어 표준액의 chromatogram을 그렸다.

6) 分析條件

뇌조직 중의 Catecholamines 함량을 측정하기 위한 HPLC의 분석조건은 다음과 같다.

Table I. Analytical Condition for Brain Catecholamines Contents in Rats

Item	Condition
Pump	Model 510 Pump (WATERS, U.S.A.)
Detector	Model 460 Electrochemical Detector(WATERS, U.S.A.)
Column	Novapak C <sub>18</sub> Column (WATERS, U.S.A.)
Integrator	Model D520A Data Module (Young-In, Korea)
Mobile phase	0.15M sodium phosphate-0.0001M EDTA-0.0007M octane sulfonic acid-5.2% methanol(PH 3.2)
Flow rate	1.0ml/min
Sample volume	10 $\mu$ l
Chart speed	0.2cm/min

III. 實驗成績

1. 標準液의 chromatogram

Catecholamines의 양을 표준화하기 위하여 perchloric acid 용액 600 $\mu$ l(0.17M perchloric acid 510 $\mu$ l+2 $\mu$ M DHBA 90 $\mu$ l)에 norepinephrine, epinephrine, dopamine, 및 serotonin을 각각 1 ng씩 넣어 표준액의 chromatogram을 그린 결과 각각의 retention time은 norepinephrine이 약3.5분, epinephrine이 약5.1분, dopamine이 약 14.8분 및 serotonin이 약 48.2분 이었다.(Fig. 1)

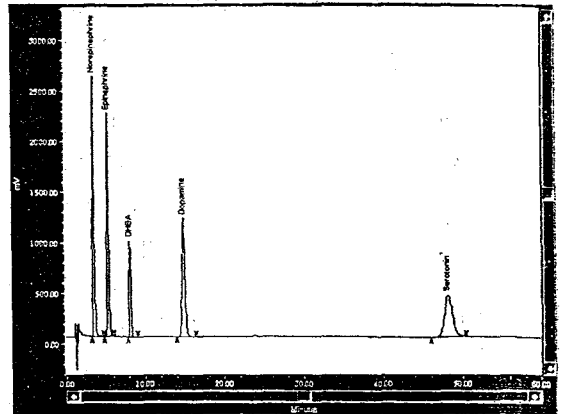


Fig. 1 Chromatogram of standard solution.

2. 前頭大腦皮質內 catecholamine 및 serotonin 含量의 變化

전두대뇌피질에서의 catecholamines 및 serotonin의 함량을 측정된 결과 norepinephrine은 정상군에서 215.6  $\pm$  40.3 ng/g brain tissue 이었고, 대조군에서는 561.2  $\pm$  24.6 ng/g brain tissue, 실험군에서는 sample 1 군이 430.8  $\pm$  41.2 ng/g brain tissue, sample 2 군이 417.2  $\pm$  38.5 ng/g brain tissue, sample 3 군이 527.4  $\pm$  121.4 ng/g brain tissue로 정상군에 비해 각각 160.3% 및 99.8%, 93.5%, 144.6%의 증가를 보였으며, sample 1 군과 sample 2군은 대조군에 비해 유의성(p<0.05) 있는 증가의 역제를 나타내었다.

Epinephrine의 함량은 정상군에서 52.9  $\pm$  22.1 ng/g brain tissue 이었고, 대조군에서는 132.2  $\pm$  23.1 ng/g brain tissue, sample 1 군은 90.0  $\pm$  36.4 ng/g brain tissue, sample 2 군은 88.3  $\pm$  41.0 ng/g brain tissue, sample 3 군은 96.9  $\pm$  38.5 ng/g brain tissue로 정상군에 비해 각각 149.9% 및 70.1%, 66.9%, 83.2%의 증가를 나타내었으나 실험군과 대조군 사이에 통계적 유의성은 없었다.

Dopamine의 함량은 정상군에서 496.1  $\pm$  49.6 ng/g brain tissue 이었고, 대조군에서는 1135.3  $\pm$  87.5 ng/g brain tissue, sample 1 군은 865.8  $\pm$  49.8 ng/g brain tissue, sample 2 군은 885.6  $\pm$  71.5 ng/g brain tissue, sample 3 군은 925.3  $\pm$  25.7 ng/g brain tissue로 정상군

에 비해서 각각 128.8% 및 74.5%, 78.5%, 86.5%의 증가를 나타내었으나 실험군과 대조군 사이에 통계적 유의성은 없었다.

Serotonin의 함량은 정상군에서  $356.1 \pm 13.2$  ng/g brain tissue 이었고, 대조군에서는  $945.2 \pm 94.0$  ng/g brain tissue, sample 1 군은  $676.2 \pm 63.5$  ng/g brain tissue, sample 2 군은  $689.6 \pm 76.3$  ng/g brain tissue, sample 3 군은  $764.8 \pm 35.7$  ng/g brain tissue로 정상군에 비해 각각 165.4%, 및 90.5%, 93.7%, 114.8%의 증가를 나타내었으나, 실험군과 대조군 사이에 통계적 유의성은 없었다(Table II, Fig.2,3)

Table II. Effect of Samples on the Catecholamines and Serotonin Contents in Frontal Cortex of Immobilization stressed Rats  
( ng/g wet brain tissue)

Group	Norepinephrine	Epinephrine	Dopamine	Serotonin
Normal	$215.6 \pm 40.3^a$	$52.9 \pm 22.1$	$46.1 \pm 49.6$	$356.1 \pm 13.2$
Control	$561.2 \pm 24.6$ (160.3)	$132.2 \pm 23.1$ (149.9)	$1135.3 \pm 87.5$ (128.8)	$945.2 \pm 94.0$ (165.4)
Sample 1	$430.8 \pm 41.2^*$ (99.8)	$90.0 \pm 36.4$ (70.1)	$85.8 \pm 49.8$ (74.5)	$678.2 \pm 63.5$ (90.5)
Sample 2	$417.2 \pm 38.5^*$ (93.5)	$88.3 \pm 41.0$ (66.9)	$85.6 \pm 71.5$ (78.5)	$689.6 \pm 76.3$ (93.7)
Sample 3	$527.4 \pm 121.4$ (144.6)	$96.9 \pm 38.5$ (83.2)	$925.3 \pm 25.7$ (86.5)	$764.8 \pm 35.7$ (114.8)

<sup>a)</sup> : Mean  $\pm$  Standard Error.

Control : Stressed by immobilization for 12hours in a day during 3 days.

Sample 1 : Asministration of Yangsimtang for 15 days and stressed by immobilization for 12 hours in a day during 3 days.

Sample 2 : Asministration of Yangsimtang and Siyup for 15 days and stressed by immobilization for 12 hours in a day during 3 days.

Sample 3 : Asministration of Siyup for 15 days and

stressed by immobilization for 12 hours in a day during 3 days.

The parentheses are increase percentage.

: ( Control or Sample - Normal ) /

Normal  $\times$  100

: Statistical significance compared with control data.

( \*;P<0.05, \*\*;P<0.01 )

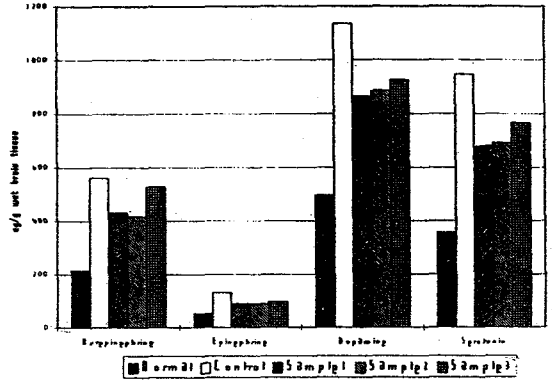


Fig. 2 Changes of the catecholamines and serotonin contents in frontal cortex of immobilization stressed rats.

Fig. 3 Chromatograms of the catecholamines and serotonin contents in frontal cortex.

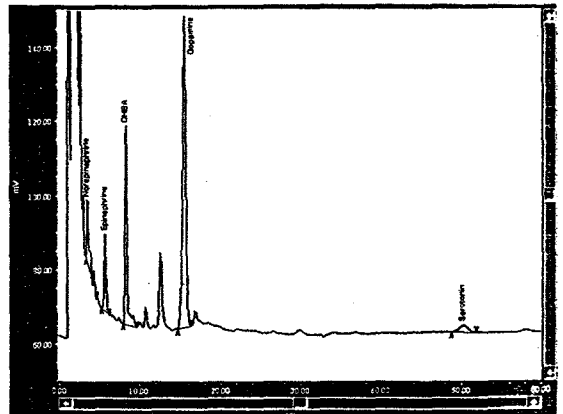


Fig. 3-1 Control group.

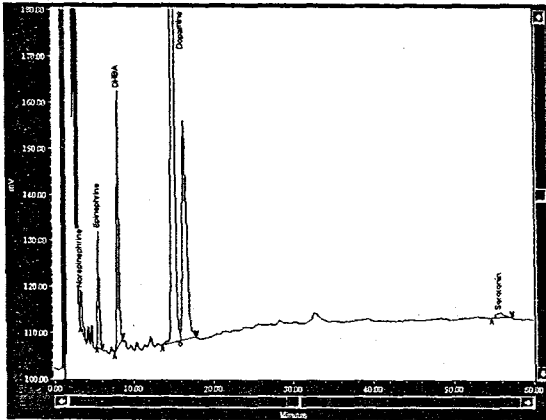


Fig. 3-2 Sample 1 group.

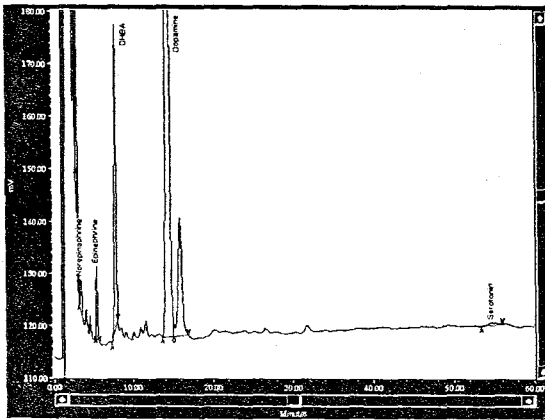


Fig. 3-3 Sample 2 group.

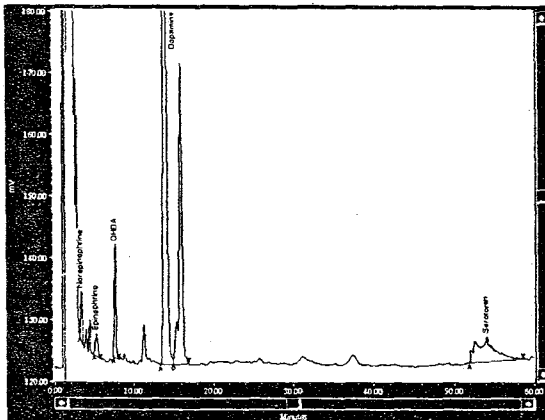


Fig. 3-4 Sample 3 group.

### 3. 線條體內 catecholamines 및 serotonin 含量的 變化

선조체에서 catecholamines 및 serotonin의 함량을 측정 한 결과 norepinephrine은 정상군에서  $213.6 \pm 34.6$  ng/g brain tissue 이었고, 대조군에서는  $561.3 \pm 27.3$  ng/g brain tissue, sample 1 군에서는  $422.1 \pm 21.2$  ng/g brain tissue, sample 2 군에서는  $417.2 \pm 118.5$  ng/g brain tissue, sample 3 군에서는  $503.1 \pm 71.3$  ng/g brain tissue 로 정상군에 비해 각각 162.8%, 및 97.6%, 95.2%, 135.5% 의 증가를 보였으며 sample 1 군은 대조군에 비해 유의성( $P < 0.05$ ) 있는 증가의 억제 를 나타내었다.

Epinephrine은 정상군에서  $55.7 \pm 16.4$  ng/g brain tissue 이었고, 대조군에서는  $122.2 \pm 13.1$  ng/g brain tissue, sample 1 군에서는  $91.7 \pm 42.4$  ng/g brain tissue, sample 2 군에서는  $81.3 \pm 11.5$  ng/g brain tissue, sample 3 군에서는  $96.9 \pm 38.5$  ng/g brain tissue로 정상군에 비해 각각 119.4%, 및 64.6%, 46.0%, 74.0%의 증가를 보였으며 sample 2 군은 대 조군에 비해 유의성( $P < 0.05$ ) 있는 증가의 억제 를 나타 내었다.

Dopamine은 정상군에서는  $457.2 \pm 59.2$  ng/g brain tissue 이었고, 대조군에서는  $1205.1 \pm 75.9$  ng/g brain tissue, sample 1 군에서는  $835.3 \pm 52.5$  ng/g brain tissue, sample 2 군에서는  $685.6 \pm 41.5$  ng/g brain tissue, sample 3 군에서는  $754.3 \pm 63.8$  ng/g brain tissue로 정상군에 비해 각각 163.6%, 및 82.7%, 50.0%, 65.0%의 증가를 보였으며 sample 2 군은 대조 군에 비해 유의성( $P < 0.01$ ) 있는 증가의 억제 를 나타내 었다.

Serotonin은 정상군에서  $376.4 \pm 42.7$  ng/g brain tissue 이었고, 대조군에서는  $976.8 \pm 84.0$  ng/g brain tissue, sample 1 군에서는  $698.2 \pm 58.5$  ng/g brain tissue, sample 2 군에서는  $631.7 \pm 84.2$  ng/g brain tissue, sample 3 군에서는  $764.8 \pm 135.7$  ng/g brain tissue로 정상군에 비해서 각각 159.5%, 및 85.5%, 67.8%, 103.2%의 증가를 보였으나 실험군과 대조군 사 이에 통계적 유의성은 없었다(Table III, Fig. 4, 5).

Table III. Effect of Samples on the Catecholamines and Serotonin Contents in Corpus Striatum of Immobilization stressed Rats ( ng/g wet brain tissue)

Group	Norepinephrine	Epinephrine	Dopamine	Serotonin
Normal	213.6±34.6 <sup>a)</sup>	55.7±16.4	457.2±59.2	376.4±42.7
Control	561.3±27.3 (162.8)	122.2±13.1 (119.4)	1205.1±75.9 (163.6)	976.8±84.0 (159.5)
Sample 1	422.1±21.2* (97.6)	91.7±42.4 (64.6)	835.3±52.5 (82.7)	698.2±58.5 (85.5)
Sample 2	417.2±118.5 (95.3)	81.3±11.5* (46.0)	685.6±41.5** (50.0)	631.7±84.2 (67.8)
Sample 3	503.1±71.3 (135.5)	96.9±38.5 (74.0)	754.3±63.8 (65.0)	764.8±135.7 (103.2)

a) : Mean±Standard Error.

Control : Stressed by immobilization for 12hours in a day during 3 days.

Sample 1 : Asministration of Yangsimtang for 15 days and stressed by immobilization for 12 hours in a day during 3 days.

Sample 2 : Asministration of Yangsimtang and Siyup for 15 days and stressed by immobilization for 12 hours in a day during 3 days.

Sample 3 : Asministration of Siyup for 15 days and stressed by immobilization for 12 hours in a day during 3 days.

The parentheses are increase percentage.

: ( Control or Sample - Normal ) /  
Normal × 100

: Statistical significance compared with control data.

( \*;P<0.05, \*\*;P<0.01 )

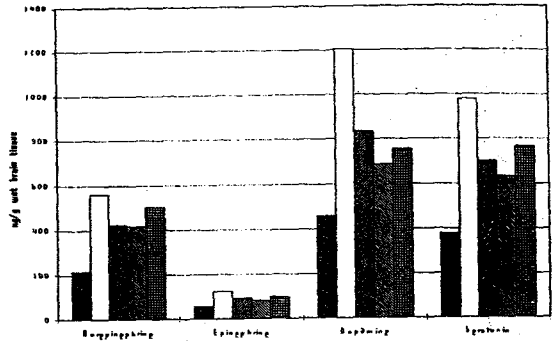


Fig. 4 Changes of the catecholamines and serotonin contents in corpus striatum of immobilization stressed rats.

Fig. 5 Chromatograms of the catecholamines and serotonin contents in corpus striatum.

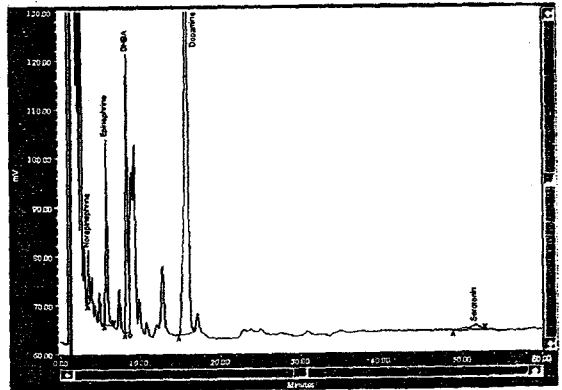


Fig. 5-1 Control group.

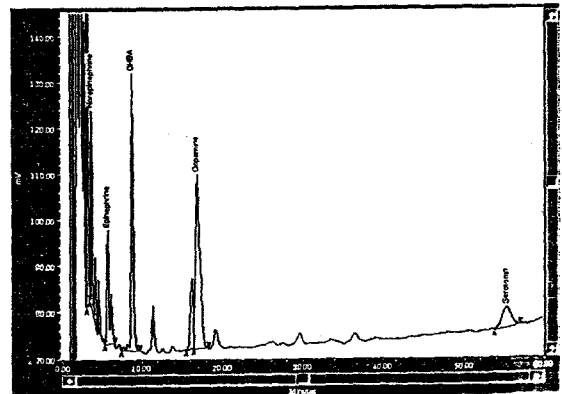


Fig. 5-2 Sample 1 group.

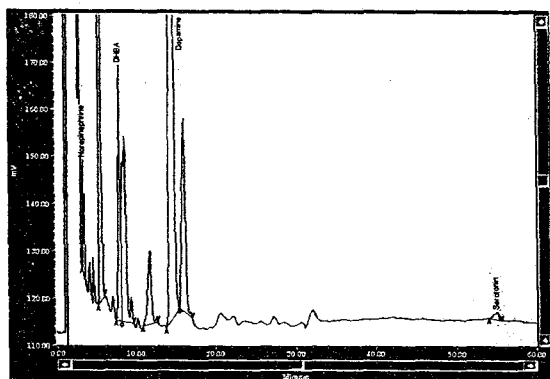


Fig. 5-3 Sample 2 group.

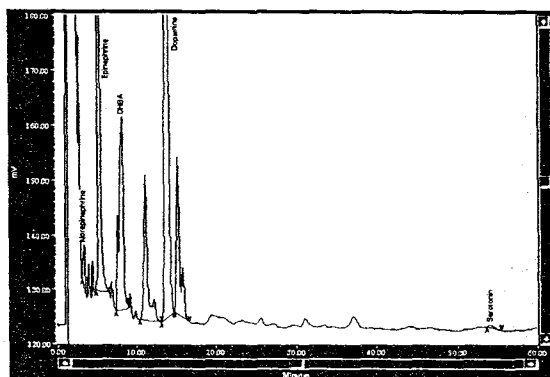


Fig. 5-4 Sample 3 group.

#### 4. 視床下部內 catecholamines 및 serotonin 含量的 變化

시상하부에서 catecholamines 및 serotonin 함량을 측정한 결과 norepinephrine은 정상군에서  $735.9 \pm 82.2$  ng/g brain tissue 이었고, 대조군에서는  $1165.1 \pm 162.6$  ng/g brain tissue, sample 1 군에서는  $1045.2 \pm 83.2$  ng/g brain tissue, sample 2 군에서는  $947.2 \pm 35.7$  ng/g brain tissue, sample 3 군에서는  $925.4 \pm 321.4$  ng/g brain tissue로 정상군에 비해 각각 58.3% 및 42.0%, 28.7%, 25.8%의 증가를 보였으며 sample 2 군은 대조군에 비해 유의성( $P < 0.05$ ) 있는 증가의 억제를 나타내었다.

Epinephrine은 정상군에서  $72.3 \pm 23.6$  ng/g brain tissue 이었고, 대조군에서는  $141.6 \pm 73.4$  ng/g brain

tissue, sample 1 군에서는  $159.2 \pm 34.2$  ng/g brain tissue, sample 2 군에서는  $124.3 \pm 61.0$  ng/g brain tissue, sample 3 군에서는  $126.9 \pm 38.5$  ng/g brain tissue로 정상군에 비해 각각 95.9% 및 120.2%, 71.9%, 75.5%의 증가를 보였으나 실험군과 대조군 사이에 통계적 유의성은 없었다.

Dopamine은 정상군에서  $294.7 \pm 42.9$  ng/g brain tissue 이었고, 대조군에서는  $835.3 \pm 117.5$  ng/g brain tissue, sample 1 군에서는  $675.7 \pm 81.0$  ng/g brain tissue, sample 2 군에서는  $514.6 \pm 171.5$  ng/g brain tissue, sample 3 군에서는  $627.9 \pm 128.7$  ng/g brain tissue로 정상군에 비해 각각 183.4% 및 129.3%, 74.6%, 113.1%의 증가를 보였으나 실험군과 대조군 사이에 통계적 유의성은 없었다.

Serotonin은 정상군에서  $436.1 \pm 43.2$  ng/g brain tissue 이었고, 대조군에서는  $1125.5 \pm 274.3$  ng/g brain tissue, sample 1 군에서  $758.3 \pm 163.5$  ng/g brain tissue, sample 2 군에서는  $1043.8 \pm 172.3$  ng/g brain tissue, sample 3 군에서는  $1134.1 \pm 134.9$  ng/g brain tissue로 정상군에 비해 각각 158.1% 및 73.9%, 139.3%, 160.1%의 증가를 보였으나 실험군과 대조군 사이에 통계적 유의성은 없었다(Table IV, Fig. 6, 7).

Table IV. Effect of Samples on the Catecholamines and Serotonin Contents in Hypothalamus of Immobilization stressed Rats

(ng/g wet brain tissue)

Group	Norepinephrine	Epinephrine	Dopamine	Serotonin
Normal	$735.9 \pm 82.2^a$	$72.3 \pm 23.6$	$294.7 \pm 42.9$	$436.1 \pm 43.2$
Control	$1165.1 \pm 162.6$ (58.3)	$141.6 \pm 73.4$ (95.9)	$835.3 \pm 117.5$ (183.4)	$1125.5 \pm 274.3$ (158.1)
Sample 1	$1045.2 \pm 83.2$ (42.0)	$159.2 \pm 34.2$ (120.2)	$675.7 \pm 81.0$ (129.3)	$758.3 \pm 163.5$ (73.9)
Sample 2	$947.2 \pm 35.7^*$ (28.7)	$124.3 \pm 61.0$ (71.9)	$514.6 \pm 171.5$ (74.6)	$1043.8 \pm 172.3$ (139.3)
Sample 3	$925.4 \pm 321.4$ (25.8)	$126.9 \pm 38.5$ (75.5)	$627.9 \pm 128.7$ (113.1)	$1134.1 \pm 134.9$ (160.1)

a) : Mean ± Standard Error.

Control : Stressed by immobilization for 12 hours in a day during 3 days.

Sample 1 : Administration of Yangsimtang for 15 days and stressed by immobilization for 12 hours in a day during 3 days.

Sample 2 : Administration of Yangsimtang and Siyup for 15 days and stressed by immobilization for 12 hours in a day during 3 days.

Sample 3 : Administration of Siyup for 15 days and stressed by immobilization for 12 hours in a day during 3 days.

The parentheses are increase percentage.

$$: ( \text{Control or Sample} - \text{Normal} ) / \text{Normal} \times 100$$

\* : Statistical significance compared with control data.

( \*; P<0.05, \*\*; P<0.01 )



Fig. 6 Changes of the catecholamines and serotonin contents in hypothalamus of immobilization stressed rats.

Fig. 7 Chromatograms of the catecholamines and serotonin contents in hypothalamus.

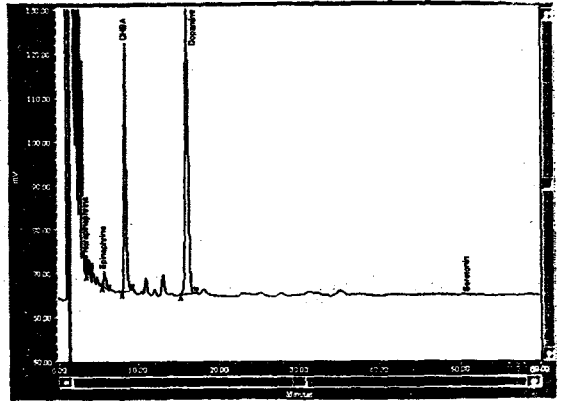


Fig. 7-1 Control group.

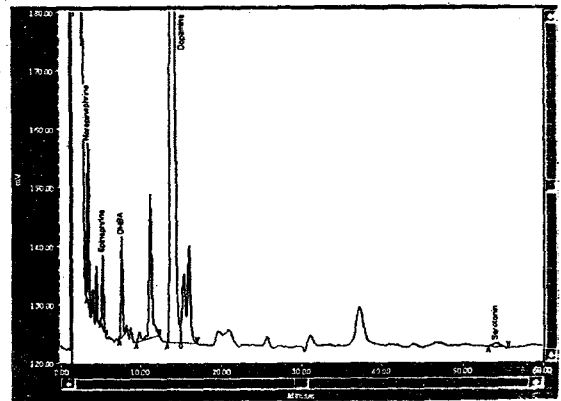


Fig. 7-2 Sample 1 group.

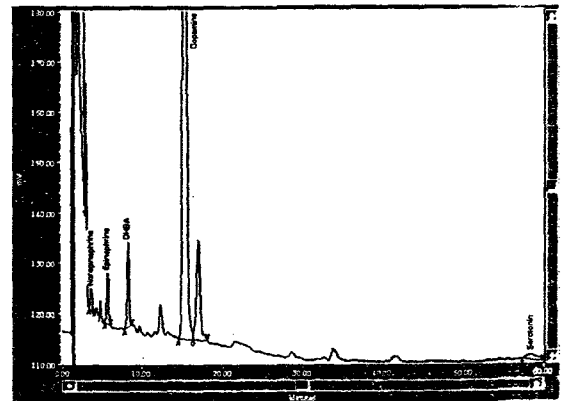


Fig. 7-3 Sample 2 group.



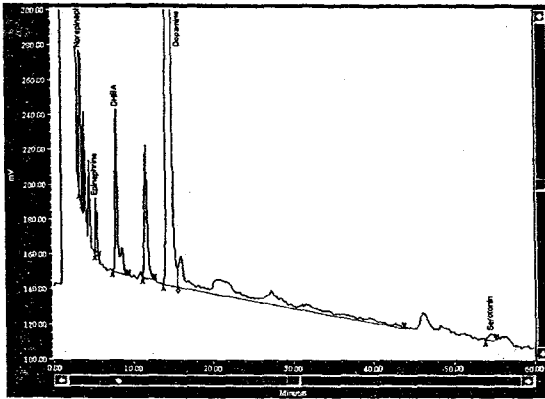


Fig. 7-4 Sample 3 group.

5. 海馬內 catecholamines 및 serotonin 含量의 變化

해마에서 catecholamines 및 serotonin 함량을 측정한 결과 norepinephrine은 정상군에서  $736.9 \pm 82.2$  ng/g brain tissue 이었고, 대조군에서는  $1165.1 \pm 162.6$  ng/g brain tissue, sample 1 군에서는  $1045.2 \pm 83.2$  ng/g brain tissue, sample 2 군에서는  $947.2 \pm 35.7$  ng/g brain tissue, sample 3 군에서는  $925.4 \pm 321.4$  ng/g brain tissue로 정상군에 비해 각각 58.3% 및 42.0%, 28.7%, 25.8%의 증가를 보였으며, sample 2 군은 대조군에 비해 유의성( $P < 0.05$ ) 있는 증가의 억제를 나타내었다.

Epinephrine은 정상군에서  $72.3 \pm 23.6$  ng/g brain tissue 이었고, 대조군에서는  $141.6 \pm 73.4$  ng/g brain tissue, sample 1 군에서는  $159.2 \pm 34.2$  ng/g brain tissue, sample 2 군에서는  $124.3 \pm 61.0$  ng/g brain tissue, sample 3 군에서는  $126.9 \pm 38.5$  ng/g brain tissue로 정상군에 비해 각각 95.9% 및 120.2%, 71.9%, 75.5%의 증가를 보였으나 실험군과 대조군 사이에 통계적 유의성은 없었다.

Dopamine은 정상군에서  $294.7 \pm 42.9$  ng/g brain tissue 이었고, 대조군에서는  $835.3 \pm 117.5$  ng/g brain tissue, sample 1 군에서는  $675.7 \pm 81.0$  ng/g brain tissue, sample 2 군에서는  $514.6 \pm 171.5$  ng/g brain tissue, sample 3 군에서는  $627.9 \pm 128.7$  ng/g brain

tissue로 정상군에 비해 각각 183.4% 및 129.3%, 74.6%, 113.1%의 증가의 억제 보였으나 실험군과 대조군 사이에 통계적 유의성은 없었다.

Serotonin은 정상군에서  $436. \pm 43.2$  ng/g brain tissue 이었고, 대조군에서는  $1125.5 \pm 274.3$  ng/g brain tissue, sample 1 군에서는  $758.3 \pm 163.5$  ng/g brain tissue, sample 2 군에서는  $1043.8 \pm 172.3$  ng/g brain tissue, sample 3 군에서는  $1134.1 \pm 134.9$  ng/g brain tissue로 정상군에 비해 각각 158.1% 및 73.9%, 139.3%, 160.1%의 증가를 보였으나 실험군과 대조군 사이에 통계적 유의성은 없었다(Table V, Fig. 8, 9).

Table V. Effect of Samples on the Catecholamines and Serotonin Contents in Hippocampus of Immobilization stressed Rats

( ng/g wet brain tissue)				
Group	Norepinephrine	Epinephrine	Dopamine	Serotonin
Normal	$525.2 \pm 18.4^{a)}$	$32.9 \pm 12.7$	$156.2 \pm 21.4$	$321.5 \pm 16.2$
Control	$931.6 \pm 82.2$ (77.4)	$62.9 \pm 23.1$ (91.2)	$315.4 \pm 28.4$ (101.9)	$655.2 \pm 79.0$ (103.8)
Sample 1	$652.1 \pm 47.5^*$ (24.2)	$60.4 \pm 24.9$ (83.6)	$211.8 \pm 83.1$ (35.6)	$587.2 \pm 43.6$ (82.6)
Sample 2	$627.4 \pm 31.2^*$ (19.5)	$54.7 \pm 31.6$ (66.3)	$208.5 \pm 23.7^*$ (33.5)	$476.6 \pm 87.0$ (48.2)
Sample 3	$527.4 \pm 121.4$ (0.4)	$52.9 \pm 98.3$ (60.8)	$225.9 \pm 52.8$ (44.6)	$624.8 \pm 35.7$ (94.3)

a) : Mean  $\pm$  Standard Error.

Control : Stressed by immobilization for 12hours in a day during 3 days.

Sample 1 : Asministration of Yangsimtang for 15 days and stressed by immobilization for 12 hours in a day during 3 days.

Sample 2 : Asministration of Yangsimtang and Siyup for 15 days and stressed by immobilization for 12 hours in a day during 3 days.

Sample 3 : Administration of Siyup for 15 days and stressed by immobilization for 12 hours in a day during 3 days.

The parentheses are increase percentage.

$$: ( \text{Control or Sample} - \text{Normal} ) / \text{Normal} \times 100$$

\* : Statistical significance compared with control data.

( \*;P<0.05, \*\*;P<0.01 )

Fig. 8 Changes of the catecholamines and serotonin contents in hippocampus of immobilization stressed rats.



Fig. 9 Chromatograms of the catecholamines and serotonin contents in hippocampus.

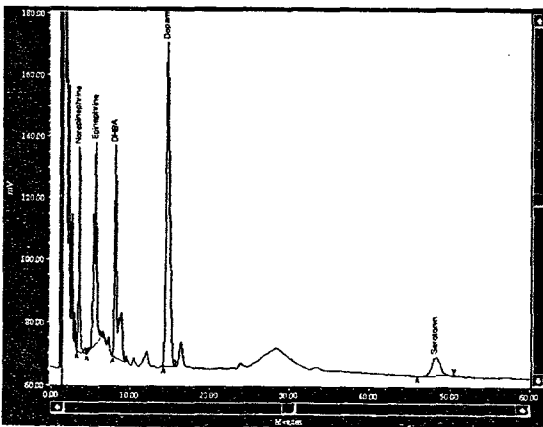


Fig. 9-1 Control group.

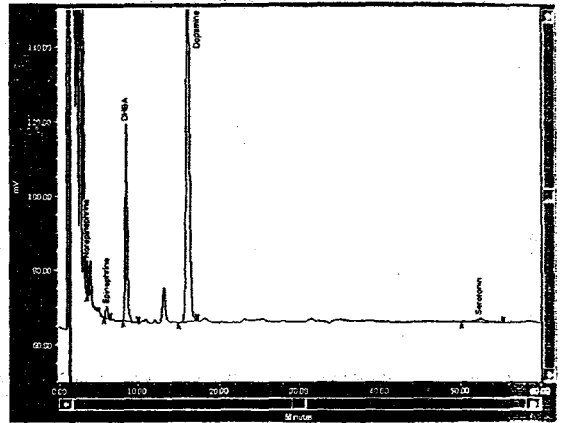


Fig. 9-2 Sample 1 group.

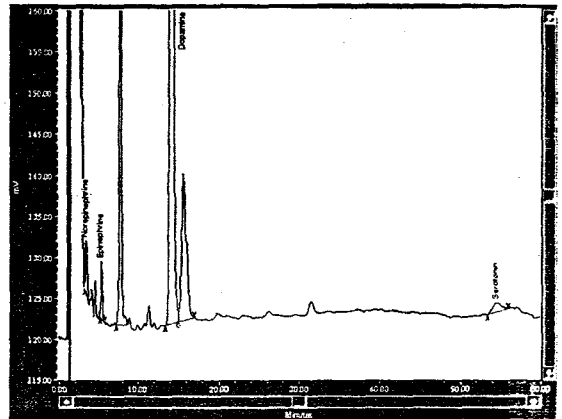


Fig. 9-3 Sample 2 group.

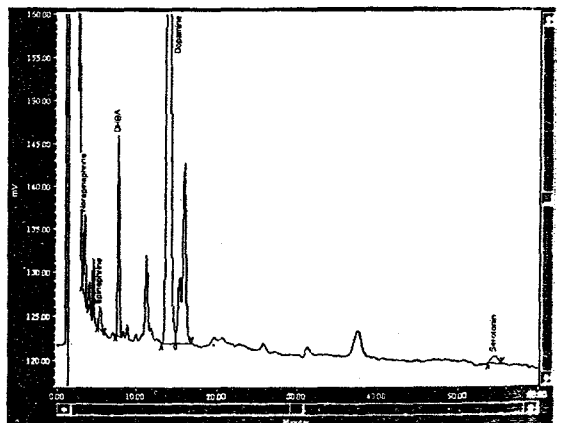


Fig. 9-4 Sample 3 group.



Fig. 10 Increase percentages of norepinephrine contents in various parts of immobilization stressed rat brain.

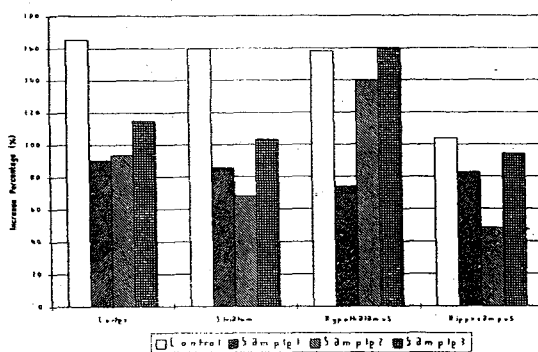


Fig. 13 Increase percentages of serotonin contents in various parts of immobilization stressed rat brain.

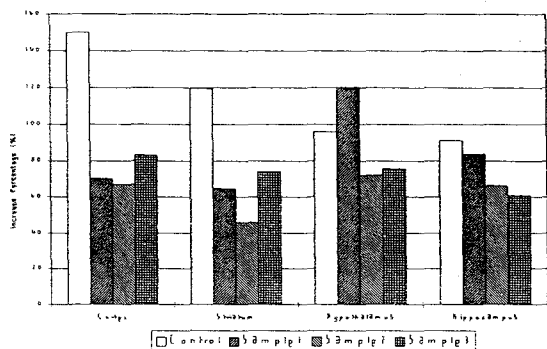


Fig. 11 Increase percentages of epinephrine contents in various parts of immobilization stressed rat brain.

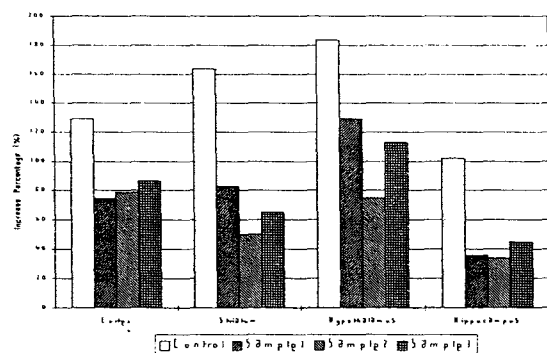


Fig. 12 Increase percentages of dopamine contents in various parts of immobilization stressed rat brain.

#### IV. 考 察

현대인은 복잡다양한 경쟁사회에서 많은 스트레스를 받고 있으며 各種 스트레스로 인한 心因性疾患에 시달리고 있다. 韓醫學에서는 精神과 身體를 분리하지 않고 心身如一의 概念을 포함하여 全體醫學의 原理를 견지해 왔으며 生體內的 요소인 七情의 偏勝과 外的要素인 六氣의 변화가 스트레스로 작용하여 五臟과 연계되어 生理的 및 병리적 변화를 일으킨다고 관찰하였다.<sup>9,51)</sup>

또한 內外的 자극요인에 대한 인체의 반응을 氣의 變化로 설명하여 七情과 外氣의 變化는 stress 반응으로서 七情, 九氣, 氣痛, 中氣, 氣鬱, 및 氣逆의 症候를 일으킬 수 있으며, 정신적 육체적 과로 등은 신체에 대한 자극요인으로서 氣虛, 氣鬱, 氣의 循環障礙, 血虛, 精損, 五臟의 虛實, 痰飲, 혹은 火 등의 病的要因을 제공하게 되고 이로 인한 제반 病態的 변화가 일어난다고 하였다.<sup>9,50,51)</sup>

素門 舉痛論<sup>56)</sup>에 “怒即氣上 喜即氣緩 悲即氣消 恐即氣下 驚即氣亂 思即氣結”이라 하여 情志變動이 氣에 미치는 영향을 말하고 있으며, “寒即氣收 熱即氣泄”이라 하여 外氣의 변화에 대한 체내 氣의 움직임을 설명하였다.

素門 陰陽應象大論<sup>56)</sup>에 “喜傷心 怒傷肝 思傷脾 憂傷肺 恐傷腎”한다고 하여 七情의 偏勝이 五臟에 미치는 불리한 영향을 설명하였다.

스트레스에 대하여 한의학적으로 살펴보면 질병의 발생은 병인작용이 과도하거나 생체자체의 저항력이 약해졌거나 혹은 이들의 복합적 원인으로 말미암아 발생하는데 이를 正氣와 邪氣의 관계로 설명하였고 stressor는 한의학에서의 발병원인인 內因, 外因, 不內外因을 모두 지칭하고, 특히 심인성 stressor는 七情으로 설명될 수 있다.

七情은 五臟과 연관된 정신상태가 감정의 형태로 밖으로 표출되는 것인데, 七情이 지나치면 정신상 과도한 자극이 되어 疾病을 발생하게 되며 스트레스로 유발되는 질환은 직접 오장을 상하거나 또는 장부기기의 이상을 초래하여 발생하는데 癲, 狂, 癘, 脫營, 失情, 中氣證, 心風證, 氣鬱症, 氣痛症 등의 질환이 언급되었음을 볼 수 있다.

stress에 대처함에 있어서는 자연환경에의 조화, 虛心合道(사람이 無心하면 道와 합하고, 有心하면 道와 멀어진다.), 情의보존, 飲食有節, 氣機調節法 등으로 心身の 균형을 이룸이 필요하다<sup>15)</sup> 고 하였다.

스트레스는 체외에서 가해진 각종의 유해작인에 의해서 체내에 생긴 상해와 방위반응의 총화로 정의할 수 있는데 일반적으로 사용되는 스트레스는 적량을 넘어선 과도한 자극을 말한다.<sup>32,50,58)</sup>

身體에 이러한 stressor가 더해지면 大腦皮質에서 視床下部를 거쳐 腦下垂體에 자극을 보내 副腎皮質에서 여러가지 hormone을 分泌하여 다른 內分泌腺이나 臟器에 유해한 스트레스 작용을 최소화 시키려고 한다.<sup>50,59)</sup>

이 반응을 全身的應症候群(general adaptation syndrome)이라 하였으며, 지속적인 스트레스에 직면한 경우 나타나는 신체적 증상의 段階를 세가지로 구분하였다.<sup>33,40,49)</sup>

스트레스 초기에는 警告反應(alarm reaction)이 나타나는데 頭痛, 협심증, 피로, 식욕부진, 무력감, 근육통, 관절통 등의 증상과 심신의 저항력이 低下되고, 이 단계에서 스트레스가 해소되지 못하면 低抗段階(resistance stage)에 이르게 되어 腦下垂體에서 副腎皮質 자극 hormone과 副腎에서 부신피질 hormone이 분비되어 스트레스 반응을 완화하게 된다.

이상 상태에서 지속적인 스트레스가 주어지면 적응반응이 유지하기 어려워 疲勞期(exhaustion stage)에 이르

는데 이 때에는 뇌하수체나 부신에서 hormone 분비가 충분히 이루어지지 못하여 초기의 증상들이 다시 나타나게 되며, 정신적 불균형으로 인한 不眠症, 不安, 幻覺이나 妄想, 敵愾心, 억제된 분노, 마음속에 싸인 불평과 혼란된 감정들을 초래하기도 한다.<sup>16,37,40,46,49)</sup>

catecholamine<sup>1,26,27)</sup> 은 카테콜 핵을 가진 생리활성 아민으로서 통상 dopamine과 norepinephrine 및 epinephrine을 통칭하는데 이들은 adrenal gland 중 medulla에서 만들어져 smooth muscle 과 vasomotor mechanism에 작용한다.<sup>5,6,24)</sup>

norepinephrine 신경계의 세포체는 미축중뇌(caudal midbrain), 뇌교(pons), 연수(medulla oblongata)에 주로 위치하며, 흥분이나 각성의 기본 수준을 결정하는 기능을 담당하기도 하고 학습과 인출과정에서 중요한 조절 역할을 한다.<sup>14)</sup>

epinephrine은 延髓와 척수, 視床下部에서 기초대사와 체온 및 혈압조절 등에 관여하는 교감신경 자극 hormone을 분비하게 되는데, 스트레스로 인해 과잉분비되면 혈압상승과 발하과다, 胃腸腸의 운동성을 감소시키며<sup>24,33,41,52)</sup> dopamine은 大腦基底核에 많이 분포하고 腦를 경색시키고, 운동조절에 관여하여 과부족은 舞蹈病과 파킨슨 증후군을 유발시키며, 정신기능과 관계가 있어 정신분열병에서 異常放出을 보인다.<sup>24,52)</sup>

serotonin 신경계는 세포체가 하위 뇌간의 편도핵(amygdaloid nucleus)에 주로 있고 수면과 체중조절 등에 관여한다고 하였다.<sup>6,25)</sup>

catecholamines와 stress와의 관계에 대한 報文을 살펴보면 Cannin<sup>67)</sup> 은 긴급반응에 의해 부신수질로부터 epinephrine의 분비가 증가한다고 하였고, Selye<sup>93,94)</sup> 는 stress는 epinephrine 뿐만 아니라 부신피질 hormone의 분비를 야기시켜 저항력이 증가한다고 하였으며 정신적 스트레스에 대하여 Limori 등<sup>76)</sup> 은 정신적 스트레스가 뇌에서 norepinephrine을 현격히 증가시킨다고 보고하였고, Patkai<sup>87)</sup> 는 즐거울 때와 불쾌할 때의 catecholamine의 분비량에 대해 발표하였고, Elmadjian<sup>71)</sup> 은 epinephrine의 분비가 근심 걱정시에 증가한다고 하였으며, Abercrombie<sup>60,90)</sup> 등은 혐오자극이 전투대뇌 피질과 해마에서 norepinephrine 분비를 자극한다고 하였고, Berger<sup>64,103)</sup> 등은 다양한 정신적 스

트레스에 의해 혈중cholesterol의 농도가 증가한다고 하였으며, Seymour 등<sup>66,91,92,95</sup> 은 중추신경계의 중요한 신경전달 물질인 catecholamine이 특히 정서기능과 깊이 관계가 있다고 하였다.

물리적 스트레스에 대하여 Vaha 등<sup>31,102</sup>은 한열자극이 catecholamine의 증가를 가져온다고 하였으며, Shum<sup>45,96</sup> 은 한랭 스트레스 하에서 catecholamines와 그 대사 산물에 대한 연구를 발표하였고, Boer<sup>69</sup> 은 浸水 스트레스가 norepinephrine, epinephrine, 그리고 corticosteroid와 glucose를 증가시킨다고 하였고, Frankenheuser<sup>73</sup> 는 전기자극을 주었을 때 평상시 보다 epinephrine의 분비량이 3배 이상 증가하였다고 보고 하였다.

또한 Pardue 등<sup>80,83,86</sup> 은 열 또는 游泳 스트레스가 體重과 脾臟의 무게를 감소시킨다고 하였으며, Bliss 등<sup>28,65,88</sup> 은 stress시 뇌의 norepinephrine 교체율이 증가한다고 하였고, Fadda 등<sup>72,84</sup> 은 스트레스에 민감한 hypothalamus와 frontal cortex에서 dopamine 과 serotonin의 교체율이 증가된다고 보고 하였으며, Goodall 등<sup>74</sup> 은 생체가 물에 들어갈 때 스트레스를 받아 교감신경성 부신수질 활동이 증가되어 epinephrine의 분비가 증가된다고 발표하였고, Stone 등<sup>97</sup> 은 만성 구속 stress가 전두대뇌 피질, 중뇌, 해마에서 norepinephrine 농도를 증가 시킨다고 하였고, 서 등<sup>28,29</sup> 은 구속 스트레스와 ether 스트레스를 가한 백서에서 시상하부와 다른 뇌부위에서 serotonin 교체율이 상승 하였다고 보고 하였으며, 우와 김<sup>34,35</sup> 은 단일 뇌 전기충격이 reserpinized rat brain 내의 norepinephrine 과 serotonin 의 경우는 변화가 없었고 腦 dopamine의 경우에는 그 함량이 증가하였다고 보고 하였다. Rosecrans 등<sup>89</sup> 은 전기자극에 의해 뇌의 hypothalamus에서의 dopamine의 변화를 보고 하였고, Edwards 등<sup>70</sup> 은 완고하고 불규칙적인 전기자극으로 인한 뇌에서의 serotonin의 기능을 고찰하였으며, Limori 등<sup>68,75,77,101</sup> 은 구속 스트레스, 심리 스트레스, foot shock stress, 활동 stress로 인해 뇌의 여러 부위에서 norepinephrine의 주요대사 산물인 MHPG-SO<sub>4</sub>의 농도가 증가됨을 보고 하였고, Torda 등<sup>100</sup> 은 반복되는 stress가 뇌의 adrenergic b-receptor 기능을 감소

시킨다고 하였다.

한편 스트레스에 대한 한의학적 실험연구를 살펴보면 구속이나 한랭, 고온, 소음, 유영, 전기 shock 등의 신체적 자극이나 공포나 불안과 같은 정신적 자극을 가하고 각각의 한약제를 투여하여 나타나는 抗 stress 효과를 다양한 지표로 측정하여 보고하였는데, 주로 尿중 catecholamine 의 측정,<sup>4,7,8,22,38,42</sup> 血中 catecholamine 의 함량의 변화,<sup>3,10,44</sup> 체중의 變化 및 胃潰瘍의 발생정도,<sup>17,19,20</sup> glucose와 효소등의 혈액학적 변화를,<sup>13,43</sup> 뇌 부위별 catecholamine 함량<sup>12,18</sup> 등을 측정지표로 抗 stress 효과를 보고 하였다.

본 연구의 실험方劑인 養心湯의 개별 약물의 性味와 효능을 살펴보면, 白茯苓은 平甘淡하고 利水滲濕 補脾寧心安神 의 효능이 있고, 黃芪는 微溫而甘하고 補中補肺氣 益元氣하며, 白茯苓은 平甘淡하고 開心益智 安魂養神 寧心安神 治心虛驚悸 健忘失眠하고, 當歸는 溫甘辛微苦 養血潤燥하며, 酸棗仁은 平甘酸하여 補肝膽 斂液固虛 하고, 黨參은 微溫甘微苦 生津止渴 安情神定 止驚悸하며, 半夏는 溫辛微苦 和胃健脾 除濕化痰 頭暈不眠 發表開鬱 하고 白子仁은 平甘辛 益智寧神 聰耳明目 除風濕하며, 甘草는 溫甘 溫補脾胃 協和諸藥 和中解毒하고, 川芎은 溫辛苦 諸開鬱 腹痛脇痛 氣鬱血滯하며, 遠志는 溫苦辛 安神益智하며, 五味子는 溫酸微甘 滋腎水 益氣生津 除煩渴 등의 효능이 있다.<sup>30,36,39,53,54</sup>

汪 등<sup>53,55</sup> 은 人參 黃芪는 補心氣하며 川芎 當歸는 養心血을 二茯 遠志 白子仁 酸棗仁은 泄心熱而寧心神을 五味子는 收神氣之散越하고 半夏는 去憂心之痰涎을 甘草는 補土以培心子하고 肉桂는 引藥以入心經하여 潤以滋之하고 溫以補之하며 酸以斂之하며 香以舒之即心得其養矣라 하여 治心虛血少神氣不寧 怔忡驚悸의 효능을 지니 抗스트레스 효과가 있을 것으로 추정되어 실험적으로 관찰하였다.

본 실험에서는 구속스트레스하에서 실험군을 養心湯 엑기스 투여군(sample 1)과 더불어 民間藥으로 血壓降下 등에 사용한다고 알려져 있지만 실험적 연구보고가 없었던 柿葉<sup>21,47</sup> 을 가미한 養心湯加柿葉 엑기스 투여군(sample 2) 및 柿葉 엑기스 단독 투여군(sample 3)으로 나누어 前頭大腦皮質, 線條體, 視床下部 및 海馬에서의 norepinephrine, epinephrine, dopamine, 및 serotonin

의 함량변화를 측정하여 그 효능을 비교 관찰하였다.

전두대뇌피질에서 norepinephrine은 대조군의  $561.2 \pm 24.6$  ng/g brain tissue에 비하여 養心湯 액기스 투여군(sample 1)은  $430.8 \pm 41.2$  ng/g brain tissue로 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있는 증가의 억제를 나타내고, 養心湯加柿葉 액기스 투여군(sample 2)은  $417.2 \pm 38.5$  ng/g brain tissue로 유의성( $p < 0.05$ ) 있는 증가의 억제를 나타내었으나, epinephrine과 dopamine 및 serotonin은 유의한 변화를 나타내지 않았고, 선조체에서는 norepinephrine은 대조군의  $561.3 \pm 27.3$  ng/g brain tissue에 비하여 sample 1군은  $422.1 \pm 21.2$  ng/g brain tissue로 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있는 증가의 억제를 나타내고, epinephrine은 대조군의  $122.2 \pm 13.1$  ng/g brain tissue에 비하여 sample 2군은  $81.3 \pm 11.5$  ng/g brain tissue로 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있는 증가의 억제를 나타내고, dopamine은 대조군의  $1205.1 \pm 75.9$  ng/g brain tissue에 비하여 sample 2군은  $685.6 \pm 41.5$  ng/g brain tissue로 유의성( $p < 0.01$ ) 있는 증가의 억제를 나타내었으나, serotonin은 유의한 변화를 나타내지 않았다.

시상하부에서 norepinephrine은 대조군의  $1165.1 \pm 162.6$  ng/g brain tissue에 비하여 sample 2군은  $947.2 \pm 35.7$  ng/g brain tissue로 유의성( $P < 0.05$ ) 있는 증가의 억제를 나타내었으나, epinephrine, dopamine 및 serotonin은 유의한 변화를 나타내지 않았고, 해마에서 norepinephrine은 대조군의  $931.6 \pm 82.2$  ng/g brain tissue에 비하여 sample 1군은  $652.1 \pm 47.5$  ng/g brain tissue, sample 2군에서는  $627.4 \pm 31.2$  ng/g brain tissue로 각각 유의성( $p < 0.05$ ) 있는 증가의 억제를 나타내고, dopamine은 대조군의  $315.4 \pm 28.4$  ng/g brain tissue에 비하여 sample 2군은  $208.5 \pm 23.7$  ng/g brain tissue로 유의성( $p < 0.05$ ) 있는 증가의 억제를 나타내었으나, epinephrine과 serotonin은 유의한 변화를 나타내지 않았다.

catecholamine과 serotonin의 뇌부위별 변화상황을 살펴보면, 정상군에 비한 대조군의 norepinephrine 함량 변화(Fig. 10)는 전두대뇌피질에서는 160.3%, 선조체에서는 162.8%, 시상하부에서는 58.3%, 해마에서는 77.4% 증가 하였다.

이러한 결과는 혐오자극이 전두대뇌피질과 해마에서

norepinephrine분비를 자극한다고 한 Rossetti 등<sup>90)</sup>의 보고와 만성 스트레스가 전두대뇌피질, 중뇌, 해마에서 norepinephrine농도를 증가 시킨다고 한 Stone 등<sup>97)</sup>의 보고와 일치하며, 변화의 폭은 구속 스트레스시 norepinephrine의 분비가 250% 증가되었다는 Tanaka 등<sup>99)</sup>의 보고에 미치지지는 못하나 養心湯 투여에 의하여 전두대뇌피질에서는 99.8%로, 선조체에서는 97.6%로, 해마에서는 24.2%로 유의한 증가의 억제를 나타내었으며 養心湯加柿葉 투여에 의하여 전두대뇌피질에서는 93.5%로, 시상하부에서는 28.7%로, 해마에서는 19.5%로 유의한 증가의 억제를 나타내었으며 柿葉 단독 투여에서는 감소의 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다.

정상군에 비한 대조군의 epinephrine함량 변화(Fig. 11)는 전두대뇌피질에서는 149.9%, 선조체에서는 119.4%, 시상하부에서는 95.9%, 해마에서는 91.2% 증가하여 근심 격정시에 epinephrine의 분비가 증가한다고 한 Elmadjian<sup>71)</sup>의 보고와 생체가 물에 들어갈 때 스트레스를 받아 epinephrine의 분비가 증가된다고 한 Goodall 등<sup>74)</sup>의 보고가 일치하며, 養心湯加柿葉 투여에 의하여 선조체에서는 46.0%로 유의한 증가의 억제 를 나타내었으며 다른 부위에서도 감소의 경향은 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 이는 epinephrine이 뇌에서는 신경전달물질로 잘 사용되지 않으며 정서적으로 흥분이나 스트레스 상태하에서는 副腎髓質에서 주로 분비되기 때문인 것으로 생각된다.

정상군에 비한 대조군의 dopamine함량 변화(Fig. 12)는 전두대뇌피질에서는 128.8%, 선조체에서는 163.6%, 시상하부에서는 183.4%, 해마에서는 101.9% 증가하여 반복되는 스트레스는 뇌의 dopamine기능을 증가시킨다고 한 Antleman 등<sup>62)</sup>의 보고와 스트레스시 중추신경계에서 dopamine의 함량이 증가된다고 한 Barchass 등<sup>63,65)</sup>의 보고와 일치하는 결과이며 養心湯加柿葉 투여에 의하여 선조체에서는 50.0%로, 해마에서는 33.5%로 유의한 증가의 억제 를 나타내었다.

정상군에 비한 대조군의 serotonin함량 변화(Fig. 13)는 전두대뇌피질에서는 165.4%, 선조체에서는 159.5%, 시상하부에서는 158.1%, 해마에서는 103.8% 증가하여 구속 스트레스시 serotonin함량과 유리가 증가된다고 한 Kennett 등<sup>81,82)</sup>의 보고와 만성 구속 스트레스시

serotonin과 norepinephrine의 함량이 증가됨을 보고한 Albert 등<sup>61)</sup>의 보고와 일치 하며 sample 1群, sample 2群과 sample 3群에서 각각 전두대뇌피질, 선조체, 시상하부, 해마등의 각 부위에서 감소하는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다.

이상의 결과를 살펴보면 拘束스트레스로 인해 뇌의 catecholamine 및 serotonin의 함량이 증가하였고, 柿葉 단독 투여시 통계적 유의성은 없었으며 養心湯 및 養心湯加柿葉을 예방적으로 투여한 결과 그 함량이 감소하였으므로 이 方劑는 스트레스 억제 효과가 있다고 생각되며 특히 norepinephrine과 epinephrine 및 dopamine에 영향을 미치는 것으로 나타났다.

또한 柿葉 단독 투여시 통계적 유의성이 없었으며 임상활용할 때는 柿葉 단독 투여보다 柿葉을 加味한 養心湯加柿葉을 투여함이 더욱 효과적일 것으로 사료된다.

## V. 結 論

養心湯과 養心湯加柿葉 및 柿葉의 스트레스 억제효과를 관찰하기 위하여 養心湯, 養心湯加柿葉, 柿葉을 투여한 원위에 구속 스트레스를 가한 후 腦의 각 部位別 catecholamines 및 serotonin의 양적 면화를 측정 한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 전두대뇌피질에서 norepinephrine은 대조군의  $561.2 \pm 24.6$  ng/g brain tissue에 비하여 養心湯 엑기스 투여군은  $430.8 \pm 41.2$  ng/g brain tissue로 유의성있는 증가의 억제를 나타내었고, 養心湯柿葉 엑기스 투여군은  $417.2 \pm 38.5$  ng/g brain tissue로 유의성있는 증가의 억제를 나타내었다.
2. 선조체에서는 norepinephrine은 대조군의  $561.3 \pm 27.3$  ng/g brain tissue에 비하여 養心湯 엑기스 투여군은  $422.1 \pm 21.2$  ng/g brain tissue로 유의성있는 증가의 억제를 나타내었고 epinephrine은 대조군의  $122.2 \pm 13.1$  ng/g brain tissue에 비하여 養心湯加柿葉 엑기스 투여군은  $81.3 \pm 11.5$  ng/g brain tissue로 유의성있는 증가의 억제를 나타내었고, dopamine은 대조군의  $1205. \pm 75.9$  ng/g

brain tissue에 비하여 養心湯加柿葉 엑기스 투여군은  $685.6 \pm 41.5$  ng/g brain tissue로 유의성있는 증가의 억제를 나타내었다.

3. 시상하부에서 norepinephrine은 대조군의  $1165. \pm 162.6$  ng/g brain tissue에 비하여 養心湯加柿葉 엑기스 투여군은  $947.2 \pm 35.7$  ng/g brain tissue로 유의성있는 증가의 억제를 나타내었다.
4. 해마에서 norepinephrine은 대조군의  $931.6 \pm 82.2$  ng/g brain tissue에 비하여 養心湯 엑기스 투여군은  $652.1 \pm 47.5$  ng/g brain tissue로 유의성있는 증가의 억제를 나타내었고, 養心湯加柿葉 엑기스 투여군은  $627.4 \pm 31.2$  ng/g brain tissue로 유의성있는 증가의 억제를 나타내었고, dopamine은 대조군의  $315.4 \pm 28.4$  ng/g brain tissue에 비하여 養心湯加柿葉 엑기스 투여군은  $208.5 \pm 23.7$  ng/g brain tissue로 유의성있는 증가의 억제를 나타내었다.

이상과 같은 실험결과로 보아 養心湯 및 養心湯加柿葉은 스트레스 억제에 유의한 효능이 있는 것으로 인정된다.

## 參 考 文 獻

1. 姜斗熙 : 생리학, 서울, 신광출판사, pp. 15:55-57, 1981.
2. 姜命吉 : 濟衆新編, 서울, 精版社, p. 68, 1975.
3. 姜賢根 : 滋陰健脾湯이 拘束스트레스 원위의 胃潰瘍 및 血中 catecholamines 含量에 미치는 影響, 경희대학교 대학원, 1992.
4. 具炳壽, 金知赫, 黃義完 : 木香順氣散의 抗stress에 관한 實驗的 研究, 경희대학교 논문집, 13:171-187, 1990.
5. 김구자 역 : 생리학, 서울, 고려의학, pp. 9-10, 54-57, p. 240, 1986.
6. 김기석 : 腦, 서울, 성원사, pp.108-121, 149-153, 1989.
7. 金基玉, 金知赫, 黃義完 : 去痰清心湯의 抗stress효과에 대한 실험적 연구, 경희한의대 논문집,

- 9:539-551, 1986.
8. 金斗煥, 金知赫, 黃義完 : 當歸溫膽湯의 抗stress에 대한 實驗的 研究, 경희한의대 논문집, 9:523-537, 1986.
  9. 金相孝 : 東醫神經精神科學, 서울, 행림출판, p. 375, 1980.
  10. 金永源, 金知赫, 黃義完 : 補血安神湯이 拘束스트레스 원위의 위계양 및 혈중 catecholamines 함량에 미치는 영향, 경희한의대 논문집, 14:413-430, 1991.
  11. 金完熙, 金廣中 : 韓醫學의 形成과 體系, 대구, 중문출판사, pp.78-84, 1990.
  12. 金點洙 : 淸腦湯이 拘束Stress 원위의 腦部位別 Catecholamines 함량에 미치는 影響, 경희대학교 대학원, 1993.
  13. 金貞烈 : Stress에 의한 白鼠血清中 Glucose 및 酵素에 對한 加味逍遙散의 效果, 경희대학교 대학원, 1984.
  14. 金正鎭 : 생리학, 서울, 고문사, pp. 225-231, 1987.
  15. 金鐘佑, 金知赫, 黃義完 : stress의 한의학적 이해, 동의신경정신과 학회지, 4(1): pp. 19-26, 1993.
  16. 金鐘柱 : 力動精神醫學, C. K. Aldrich, 하나의학사, pp. 64-75, 1986.
  17. 金鐘讚 : 牛黃淸心丸의 抗스트레스 效果에 關한 實驗的 研究, 경희대학교 대학원, 1991.
  18. 金知昱 : 補血安神湯이 拘束Stress 원위의 腦部位別 Catecholamines 함량에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院, 1993.
  19. 金知昱, 金知赫, 黃義完 : 分心氣飲의 스트레스抑制 效果에 對한 實驗的 研究, 대한한의학회지, 10(1):42-52, 1993.
  20. 金知赫, 黃義完 : 天王補心丹加味方의 抗스트레스 效果에 關한 實驗的 研究, 경희의학, 4(4):453-466, 1988.
  21. 노덕삼 : 자연식과 건강식, 서울, 하서출판사, pp. 223-224, 1987.
  22. 문충모 : 歸脾湯의 抗Stress효과에 대한 실험적 고찰, 경희대학교 대학원, 1986.
  23. 문충모, 김지혁, 황의완 : Stress에 관한 문헌적 고찰, 동의신경정신과학회지, 2(1):38-50, 1991.
  24. 민헌기 : 임상내분비학, 서울, 고려의학, pp. 337-350, 1990.
  25. 박찬용, 김승업 : 신경과학, 서울, 민음사, pp. 86-88, 97-99, p.358, 1990.
  26. 서울대 의과대학편 : 內分泌學, 서울, 서울대출판부, pp.197-198, 1990.
  27. 徐維憲 譯 : 신경약리학의 생리학적 기초, 서울, 대한교과서 주식회사, p. 197, pp. 253-260, 310-315, 1988.
  28. 서유현, 김용식, 우종인, 박찬용 : 스트레스시 백서 시상하부에서의 카탈라민과 세로토닌의 교체율에 대한 역동학적 연구, 대한 내분비학회지, 1(2): 125-131, 1986.
  29. 서유현, 임정규, 박찬용 : 스트레스시 시상하부-뇌하수체-부신계 조절에 대한 카테콜라민 신경전달 물질의 역할에 관한 연구, 서울의대학술지, 25(2): 127-133, 1984.
  30. 申載庸 : 方藥合編解說, 서울, 신광문화사, pp. 432-433, 1988.
  31. 신정호 : 스트레스와 열 충격단백, 대한정신약물학회지, 1(2):63-74, 1990.
  32. 심상호 : 스트레스의 정도와 정동장애, 신경정신의학, 21:503, 1982.
  33. 楊秉煥 : 스트레스와 精神神經內分泌學, 精神健康研究, 3:81-89, 1985.
  34. 禹鐘仁, 金明石 : 痙攣性 腦電氣衝擊이 Reserpinized Rat brain 내의 Norepinephrine, dopamine 및 serotonin 함량에 미치는 영향, 最新醫學, 24(2):59-62, 1980.
  35. 禹鐘仁, 박찬용, 이정균 : 경련성 뇌전기충격이 백서뇌의 norwpinephrine, dopamine 및 serotonin 함량에 미치는 영향에 관한 연구, 서울의대학술지, 21(2):122-132, 1980.
  36. 尹吉榮, 東醫臨床方劑學, 서울, 明寶出版社, p. 604, 605, 608, 616, pp. 665-666, 676-677, 692-693, 695-696, p. 697, 698, 1989.
  37. 이근후 외 : 최신임상정신의학, 서울, 하나출판사, pp. 498-500, 1985.



38. 李東鎭 : 補血安神湯, 加味補血安神湯이 抗stress 效果에 關한 實驗的 研究, 경희대학교 대학원, 1987.
39. 李尙仁 : 本草學, 서울, 醫藥社, pp. 50-53, 53-55, 55-59, 94-95, 100-102, 102-104, 109-110, 120-121, 123-124, 171-173, 278-281, 343-344, 344-345, 1975.
40. 이수원 외 : 心理學, 서울, 정민사, p. 274, 275, 1993.
41. 이우주 : 약리학 강의, 서울, 선일문화사, pp. 66-119, 1984.
42. 張昌圭, 金知赫, 黃義完 : 去痰清心湯의 stress抑制 效果에 關한 實驗的 研究, 경희한의대 논문집, 4:523-537, 1987.
43. 鄭然秀, 文九, 文錫哉 : 柴胡疏肝散이 水泳 스트레스 負荷後 血液變化에 미치는 影響, 원광한의학, 3(1):115-130, 1993.
44. 趙英度 : 六鬱湯이 拘束스트레스 원위이 위궤양 및 혈중 catecholamines 含量에 미치는 影響, 경희대학교 대학원, 1992.
45. 하대유 : 스트레스와 면역반응 I, 녹십자의보, 3(12):63-69, 1984.
46. 하대유 : 스트레스와 면역반응 II, 녹십자의보, 3(12):101-110, 1984.
47. 韓成昊 : 食品秘方, 서울, 행림출판, p. 120, 1984.
48. 許浚 : 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, p. 97, 1976.
49. 홍대식 譯 : 심리학개론, 서울, 博英社, p.603, 604, 606, 608, 1992.
50. 黃義完 : 心身症, 서울, 杏林出版社, pp.18-24, 36-44, 1985.
51. 黃義完, 金知赫 : 東醫精神醫學, 서울, 現代醫學書籍社, pp. 99-109, 1987.
52. 오오키 고오스케 : 腦의 秘密, 서울, 정신세계사, pp. 84-93, 1993.
53. 汪昂 : 醫方集解, 서울, 大星文化社, p. 151, 1980.
54. 李時珍 : 本草綱目, 서울, 高文社, pp. 401-403, 403-405, 405-412, 435-436, 484-487, 494-496, 603-605, 718-720, 1021-1025, 1082-1087, 1193-1195, 1224-1228, 1985.
55. 이천 : 醫學入門, 서울, 大星文化社, p. 704, 1980.
56. 人民衛生出版社 : 黃帝內經素問, 북경, p. 197, 221, 581, 1978.
57. 張介賓 : 景岳全書, 대구, 東洋綜合通信教育院, p. 326, 1067, 1982.
58. 田多井吉之介 : 新版ストレス, 大阪, 創元社, 2nd. Ed., p. 8, 120, 188, 1983.
59. 田中正敏 : 스트레스의 科學, 서울, 明志出版社, pp. 108-121, 1991.
60. Abercrombie, E.D., Keller, R.W., zigmond, M.J. : Characterization of hippocampal NE release as measured by microdialysis perfusion : pharmacological and behavioral studies, Neuroscience, 27 : 897-904, 1988.
61. Albert, A., Cristina G.M., Antonio, A. and Emilio, G. : Chronic stress increases serotonin and noradrenaline in rat brain and sensitizes their responses to a futher acute stress, J.Neurochem., 50:1678-1681, 1988.
62. Antleman, S.M., Eichler, A.J., Black, C.A., and Kolan, D.R. : Interchangeability of stress and amphetamine in sensitization, Science, 207:329-331, 1980.
63. Barchas, J.D., Freedom, D.X. : Brain amines : Response to physiological stress, Biochem. Pharmacol., 12:1232-1235, 1963.
64. Berge, DF., Starzec, JJ., Mason, EB., and Devito, W. : The effects of differential phycho-logical stress on plasma cholesterol levels in rats, Psychosom. Med., 42(5):481-492, 1980.
65. Bliss, E.L., Ailion, J. : Response of neurogenic amines to aggregation and strangers, J. Pharmacol. Exp. Ther., 168:258-263, 1971.
66. Brodie, B.B., Davis, J.I., Hynie, S., and Krishna, G. : Interrelationships of catecholamines with other endocrine systems, Pharmacol, Rev., 18(1):273-289, 1966.
67. Cannon, W.B. : The wisdom of the body, New York, W.W.Norton & company Inc., pp. 19-40,

- 1963.
68. Cassen, G., Roffman, M., Kuruc, C., Obrsulak, P.J. and Schneider, J.J.: Alterations in brain norepinephrine metabolism induced by environmental stimuli previously paired with inescapable shock, *Science*, 209:1138-1140, 1980.
69. De, Boer, SF., Koopmans, SJ., Slangen, JL., and Van der Gugten, J. : Plasma catecholamine, corticosterone and glucose response to repeated stress in rats, *Physiol. Behav.*, 47(6):1117-1124, 1990.
70. Edwards, E., Johnson, J., Anderson, D., Turano, P. and Henn, F.A. : Neurochemical and behavioral consequences of mild, uncontrollable shock, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 25(2):415-421, 1986.
71. Elmadjian, F., Hope, J.M., and Lamson E.T. : Excretion of epinephrine and norepinephrine in various emotional stress, *J.Clin. Endocrinol.* 17:608, 1957.
72. Fadda, F., Argiolas, A., Melis, M.R., Tissari, A.H., Onali, P.L., and Gessa, G.L. : Stress-induced increase in 3,4-dihydroxyphenyl-acetic acid levels in the cerebral cortex and in nucleus accumbens : reversal by diazepam, *Life Sci.*, 23:2219-2224, 1978.
73. Frankenheuser, M. : Behavior and circulation catecholamines, *Brain Res.*, 31:241, 1971.
74. Goodall, McC., McCally, M., and Graveline, D.E. : Urinary adrenaline and noradrenaline response to stimulated weightless state. *Am.J.Physiol.*, 206:431, 1964.
75. Ida, Y., Tsuda, A., Tsujimaru, S., Satoh, M., and Tanaka, M. : Pentobarbital attenuates stress-induced increases in noradrenaline release in specific brain region of rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 36(4):953-956, 1990.
76. Iimori, K. : Change in noradrenaline metabolism in rat brain regions by psychological stress., *Japan Kurume Medical Society.*, 45:520, 1982.
77. Iimori, K., Tanaka, M., Kohno, Y., Nakagawa, R., Hoaki, Y., Tsuda, A., and Nagasaki, N. : Psychological stress enhances noradrenaline turnover in specific brain regions in rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 16:637-640, 1982.
78. Iukhananov, R.I., Rozhanets, V.V., and Maiskii, A.I. : Effects of ethanol on the concentration of neuropeptides, ACTH and corticosterone during immobilization stress, *Bull.Exp.Biol.Med.*, 108:455-457, 1989.
79. Jeneda, N., Asano, M., and Nagatsu, T. : Simple method for the simultaneous determination of acetylcholine, choline, noradrenaline, depamine and serotonin in brain tissue by high performance liquid chromatography with electrochemical detection, *J. of Chromatography*, 360:211-218, 1986.
80. Keatinge, WR., Coleshaw, SR., Easton, JC., Cotter, F., Mattock, MB., and Chelliah, R. : Increased platelet and red cell count, blood viscosity, and plasma cholesterol levels during heat stress, and mortality from coronary and cerebral thrombosis, *Am. J. Med.*, 81(5):795-800, 1986.
81. Kennett, G.A., Dickinson, S.L., and Curzon, G. : Enhancement of some 5-HT dependent behavioral responses following repeated immobilization in rats, *Brain Res.*, 330:253-263, 1985.
82. Kennett, G.A., Joseph, M.H. : The functional importance of increased brain tryptophan in the serotonergic response to restraint stress, *Neuropharmacol.*, 20:39-40, 1981.
83. Konarska, M., Stewart, RE., and McCarty, R. : Habituation and sensitization of plasma catecholamine responses to chronic intermittent stress, *Physiol. Behav.*, 47(4):647-652, 1990.
84. Lane, J.D., Sands, M.P., Co, C., Cherek, D.R., and Smith, J.E. : Biogenic monoamine turnover

- in discrete rat brain regions is correlated with conditioned emotional response and its conditioning history, *Brain Res.*, 240:95-108, 1982.
85. Nakamura, M., Kamata, K., Inoue, H., and Inaba, M. : Effects of opioid peptides administered in conscious rats on the changes in blood adrenaline levels caused by immobilization stress, *Jap.J.Pharmacol.*, 50:354-356, 1989.
86. Pardue, S.L., Thaxton, J.P., and Brake, J. : Role of ascorbic acid in chicks exposed to high environmental temperature, *J. Appl. Physiol.*, 58(5):1511-1516, 1985.
87. Patkai, P. : Catecholamine excretion in pleasant and unpleasant situation, *Stockholm, Rep. psychol. Lab. Univ.*, p. 294, 1970.
88. Ritter, S., Pelzer, N.L. : Magnitude of stress-induced brain norepinephrine depletion varies with age, *Brain Res.*, 152:170-175, 1978.
89. Rosecrans, J.A., Robinson, S.E., Johnson, J.H., Mokler, D.J. and Hong, J.S. : Neuroendocrine, biogenic amine and behavioral responsiveness to a repeated foot-shock-induced analgesis stressor in Sprague-Dawley and Fischer-344 rats, *Brain Res.*, 382(1):71-80, 1986.
90. Rossetti, Z.L., Portas, C., Pani, L. Carboni, S., and Gessa, G.L. : Stress increases noradrenaline release in the rat frontal cortex : prevention by diazepam, *Eur.J. Pharmacol.*, 176:229-231, 1990.
91. Schildkraut, J.J. : The catecholamine hypothesis of affective disorders : a review of supporting evidence, *Am. J. Psychia.*, 122:509-522, 1965.
92. Schildkraut, J.J., Kety, S.S. : Biogenic amines and emotion, *Science*, 156(3771):21-30, 1967.
93. Selye, H. : The alarm reaction. *Canad. Med. Ass. J.*, 34:706-713, 1936.
94. Selye, H. : The stress of life, Toronto, Longmans Green and Co. : 1-50, 1958.
95. Seymour, S. Kety : The central physiological and pharmacological effects of the biogenic amines and their correlation with behavior, *Laboratory of clinical science*, 451, 1968.
96. Shum, A., Johnson, G.E., and Flattery, K.V. : Catecholamine and metabolic excretion in cold-stressed immunosympathetomized rats, *Am.J.Physiol.*, 221:64, 1971.
97. Stone, E.A., Platt, J.E. : Brain adrenergic receptors and resistance to stress, *Brain Res.*, 237:405-414, 1982.
98. Suleiman, S., and Leroy, B.C. : Determination of serotonin and dopamine in mouse brain tissue by high performance liquid chromatography with electrochemical detection, *Analytic Chemistry*, 49:354-359, 1977.
99. Tanaka, T., Yokoo, H., Mizoguchi, K., Yoshida, M., Tsuda, A., and Tanaka, M. : Noradrenaline release in the rat amygdala is increased by stress : studies with intracerebral microdialysis, *Brain Res.*, 544:174-176, 1991.
100. Torda, T.Y. Yamaguchi, I., Hirata, F., Kopin, I.J. and Axelrod, J. : Mepacrine treatment prevents immobilization induced desensitization of  $\alpha$ -adrenergic receptors in rat hypothalamus and brain stem. *Brain Res.*, 205:441-444, 1981.
101. Tsuda, A., Tanaka, M., Ida, Y., Ysujimaru, S., Ushijima, I. and Nagasaki, N. : Effects of preshock experience on enhancement of rat brain noradrenaline turnover induced by psychological stress, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 24:115-119, 1986.
102. Vaha, E.K.K., Erkkola, R.U., Scheinin, M., and Seppanen, A. : Effects of short term thermal stress on plasma catecholamine concentrations and plasma renin activity in pregnant and nonpregnant women, *Am.J. Obst. Gynecol.*, 167(33):785-789, 1992.
103. Van Doornen, L.J., and Van Blokland, R. : Serum cholesterol, sex specific psychological

correlates during rest and stress, J. Psychosom. Res., 31(2):239-249, 1987.

= ABSTRACT =

### Effect of Yangsimtang and Yangsimtang+Siyup on the Regional Brain Catecholamines contents of Immobilization stressed Rats

Pil Jung Song O.M.D.,  
Dae Kyoo Jung O.M.D.

Dept. of Oriental Neuropsychiatry, College of Oriental Medicine, Kyungsan University

This study aimed to evaluate the anti-stress effect of Yangsimtang and Yangsimtang+Siyup on the rats in immobilization stress.

The experimental animals were immobilized in the stress box(5×5×20cm) for 12 hours in a day during 3 days, and administered 1g/100g of Yangsimtang and Yangsimtang+Siyup and Siyup extract for 12 days before stress. The norepinephrine, epinephrine, dopamine and serotonin contents were measured by HPLC method in various part of rat brain.

The following results were observed.

1. In frontal cortex, the norepinephrine content of control group was  $561. \pm 24.6$  ng/g brain tissue,

that of sample 1 group was  $430.8 \pm 41.2$  ng/g brain tissue, and that of sample 2 group was  $417.2 \pm 38.5$  ng/g brain tissue. The differences was statistically significant.

2. In corpus striatum, the norepinephrine content of control group was  $561.3 \pm 27.3$  ng/g brain tissue, and that of sample 1 group was  $422.1 \pm 21.2$  ng/g brain tissue, the dopamine content of control group was  $1205.1 \pm 75.9$  ng/g brain tissue, that of sample 2 group was  $685.6 \pm 41.5$  ng/g brain tissue. The differences was statistically significant.

3. In hypothalamus, the norepinephrine content of control group was  $1165.1 \pm 162.6$  ng/g brain tissue, that of sample 2 group was  $947.2 \pm 35.7$  ng/g brain tissue. The differences was statistically significant.

4. In hippocampus, the norepinephrine content of control group was  $931.6 \pm 82.2$  ng/g brain tissue, that of sample 1 group was  $652.1 \pm 47.5$  ng/g brain tissue, and that of sample 2 group was  $627.4 \pm 31.2$  ng/g brain tissue. the dopamine content of control group was  $315.4 \pm 23.4$  ng/g brain tissue, that of sample 2 group was  $208.5 \pm 23.7$  ng/g brain tissue. The differences were statistically significant.

Base on the above results, it may be concluded that Yangsimtang and Yangsimtang+Siyup are effective to reduce stress.