

## 丹梔逍遙散의 抗스트레스 效果에 대한 實驗的 研究

沈汶基 · 朴世起 · 金東佑 · 韓陽熙 · 全燦鎔 · 朴鍾榮\*

### I. 緒 論

社會의 發達과 더불어 急變하는 環境속에서 살고 있는 現代人은 스트레스로 因한 疾患이 날로 增加하고 있으며, 이에 대한 豫防과 治療에 대하여 論議되고 있고 관심의 對象이 되고 있다.

스트레스란 生體에 加해진 各種의 有害刺戟에 대한 生體의 反應과 그에 따른 防禦反應의 總和이며, 이때 反應을 일으키게 하는 刺戟을 스트레스 刺戟因子(Stressor)라고 한다. 대표적인 刺戟因子로는 寒熱 溫冷, 騒音, 藥物, 精神的 刺戟 등이 있으며, 生體는 스트레스에 露出되면 刺戟因子에 대한 被害를 最小化하기 위하여 交感神經系와 內分泌系를 活性化시켜 變化된 環境에 適應하려는 '一般適應症候群'이 나타난다.<sup>1)</sup>

또한 持續的인 스트레스는 자유기(free radical)의 生成을 增加시켜 細胞膜의 脂質過酸化(lipid peroxidation)을 促進시키고, 蛋白質의 變성과 DNA의 變異를 招來하여 癌이나 免疫, 心.血管系疾患, 退行性疾患을 誘發하며, 老化를 促進한다.<sup>2)</sup>

韓醫學에서의 스트레스는 기후의 變化(六淫)와 情志過度(七情), 不規則한 生活(飲食不節, 疲勞), 外傷(咬傷, 瘡癤) 등의 刺戟因子에 대한 反應으로 볼 수 있다.<sup>3)</sup>

특히 情志過度는 氣血의 循環과 臟腑의 機

能에 影響을 미쳐 七氣, 九氣, 中氣, 氣痛, 氣逆 등의 症狀이 나타나며, 臨床上 주로 心, 肝, 脾臟에 影響을 미쳐 心火上炎, 肝氣鬱結, 肝脾不和 등 證을 나타낸다.<sup>4,5)</sup>

스트레스에 대한 治療는 藥物療法(抗憂鬱劑, 抗不安劑), 簡易精神療法, 自律訓練法, 弛緩療法 등이 있으며, 韓醫學에서는 氣功, 鍼灸, 藥物, 精神療法 등 多樣하며, 이 중 藥物 治療가 主가 된다.<sup>6)</sup>

丹梔逍遙散은 宋代 陳師文<sup>7)</sup>의 「太平惠民和劑局方」收錄된 逍遙散에 牧丹皮, 梔子를 加한 處方으로 疏肝解鬱, 清熱涼血, 健脾補血하는 效能이 있어 七情過度로 因한 諸般 心因性疾患에 應用되고 있다.<sup>8,9)</sup>

丹梔逍遙散에 대한 實驗研究로 金<sup>10)</sup>은 騒音 스트레스에 대한 尿中 catecholamine의 變化를, 金<sup>11)</sup>은 스트레스에 의한 血糖 및 酵素變化에 대해 報告한 바 있으나, lipid peroxidation과 關聯된 研究는 없었다. lipid peroxidation에 대한 研究로는 主로 重金屬, 抗酸化劑의 投與나 糖尿, 老化에 關해 報告한 것은 많으나, 스트레스에 依한 臟器 細胞膜의 損傷에 따른 lipid peroxidation을 研究한 것은 드물다.

이에 著者는 丹梔逍遙散의 스트레스에 대한 效果를 알아보기위해 腦에서의 catecholamine, serotonin과 GOT, GPT含量 및 主要 臟器에서의 lipid peroxidation에 대한 影響을 實驗하여 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

\*경원대학교 한의과대학 내과학교실

## II. 實 驗

### 1. 材料

#### 1) 藥材

實驗에 사용된 藥物은 暎園大學校 附屬韓方病院에서 購入하여 精選한 藥物을 使用하였으며, 1貼의 處方內容과 分量은 다음과 같다.

Prescription of Danchisoyosan (DCSYS)		
構成藥物	生 藥 名	用量(g)
當歸	Angelicae sinensis Radix	6
柴胡	Bupleuri Radix	5
白芍藥	Paeoniae Radix	5
白朮	Atractylodis Macrocephalae Rhizoma	5
白茯苓	Hoelen	5
牡丹皮	Moutan Cortex Radicis	3
梔子	Gardeniae Fructus	3
甘草	Glycyrrhizae Radix	2
薄荷	Menthae Folium	2
生薑	Zingiberis Rhizoma	2
Total		38g

#### 2) 動物

實驗動物供給社(대한실험동물)로부터 200-22

0g의 수컷 흰쥐(SD)를 供給받아 3日間 適應시켰다. 자동점등기를 利用해 12시간 점등하고 12시간 소등했다.

飼料는 mouse用 飼料(삼양사)를 使用하였고, 食水는 상수를 使用하였으며, 그 量을 制限하지 않았다. 動物 室內溫度는 20℃, 濕度는 60%로 維持하였고, 濾過된 空기를 還流시켰다.

### 2. 方法

#### 1) 檢液의 調劑

上記한 藥材 10貼 分量(380g)을 藥湯器에 넣고 2,000 ml의 蒸溜水를 넣어 3時間동안 加熱하여 水 抽出液을 얻었다. 이것을 membrane filter (2 $\mu$ m, Millipore)로 減壓 濾過한 후 evaporation시켜 濃縮시킨 다음, 凍結乾燥機에서 완전히 乾燥하여 15.44g의 固形物을 얻었다. 投與를 위해 抽出液을 蒸溜水에 녹여 完全溶解시켜 冷蔵保管하였다.

#### 2) 拘束 stress 賦與와 檢液의 投與

흰쥐 8마리를 한 群으로 하여 正常群, 拘束群(以下 對照群)및 檢液投與群(以下 實驗群)으로 區分하였다. 正常群과 對照群에는 食鹽水 5ml/kg을, 實驗群에는 丹梔逍遙散 檢液을 500mg/5ml/g을 2週間 매일 投與하였다. 投與 12日째부터 每日 12時間씩, 對照群과 實驗群을 아크릴로 製造한 拘束箱子(5×5×20cm)에 넣고 絶食시켰다. 拘束直前 食鹽水와 檢液을 各各 投與하였고, 正常群도 같은 時間동안 絶食시켰다. 3日동안(12-14day) 같은 方式으로 拘束을 反復하였고, 4日째 sacrifice하여 腦와 血液, 臟器를 摘出하였다.

#### 3) 體重測定

投與 始作日과 5日後에 體重을 測定하였고, 拘束直前과 拘束後에는 每日 測定하였다.

4) 臟器摘出, 血清分離

拘束스트레스 賦與 後 實驗動物을 斷頭하여 즉시 腦를 摘出하여 액화질소탱크(-170°C)에 保管하였다. 斷頭한 후 즉시 heart, liver를 摘出하여 무게를 測定한 후 冷凍 保管하였다. 摘出 臟器는 以後 -90°C의 deep freezer에 옮겨 實驗前까지 保管하였다. 血液은 凝固시켜 3000 rpm으로 15分間 遠心分離하여 上層液을 얻었다. 이를 -90°C에 冷凍 保管하여 實驗에 使用하였다.

5) Tissue homogenate의 lipid peroxidation 測定

Tissue slice를 무게를 測定하여 5배(w/v)의 cold Phosphate buffered saline (PBS, pH 7.0)을 加하여 Polytron homogenizer를 利用하여 homogenation 시켰다. homogenate에 0.25mM의 FeCl<sub>3</sub>를 加하여 37°C에서 1時間동안 incubation 시키고, trichloroacetic acid를 加하여 蛋白質을 沈澱시켰다. 1,000rpm에서 10分間 遠心分離한 후 上層液을 얻어 thiobarbituric acid (0.67% in 6M HCl solution)를 加하여 100°C에서 20分間 反應시킨 후, 550nm에서 吸光度를 測定하였다.

6) 血清內的 GOT, GPT 測定

GOT, GPT 測定 kit(영동제약)를 使用하였다.

7) Brain homogenate의 catecholamine의 定量

分離한 腦組織을 Perchloric acid 溶液 600 μl (0.17M perchloric acid 510 μl + 2 μM Dihydro Benzylamine(DHBA) 90 μl)에 넣어 microhomogenizer (GlassCol. Corning)로 homogenation 시켜 4°C에서 10分間 放置한 후 4°C에서 10,000 rpm으로 10分間 遠心分離하여 上層液을 取하였다. 이를 millipore filter (0.2 μm)로 濾過하여 HPLC 注入用 試料로 使用하였다.

Catecholamine의 定量은 DHBA에 의한 internal standard 方法을 使用하였다. Catecholamine의 retention time과 量을 決定하기 위하여 norepinephrine (Sigma.Co. USA), epinephrine (Sigma.Co. USA), dopamine (Sigma.Co. USA), serotonin (Sigma.Co. USA)을 各各 1ng/10 μl씩 加하여 標準液의 chromatogram을 作成하였다.

HPLC의 分離條件은 다음과 같다.

Analytical Condition for Catecholamine Concentration in Rat Brain Homogenate.

Item	Condition
Pump	(Gilson, Germany)
Detector	(Gilson, Germany)
Column	Novapak C18
Intergrator	(Waters, USA)
Temperature controller (4°C)	(Gilson, Germany)
Autoinjector	(Gilson, Germany)
Mobile phase	0.003M perchloric acid : Acetonitrile(99 : 1)
Flow rate	1 ml/min
Sample volume	10 μl

8) 統計學的 分析

各 結果의 統計的 有戀性은 Student's t-test에 依하여 檢定하였으며 유의수준 P값을 0.05(95%)로 하였다.

### III. 成績

#### 1. 體重에 미치는 影響

스트레스를 賦與한 12日째부터 14日까지의 體重이 正常群의 경우  $275.6 \pm 4.0g$ ,  $278.1 \pm 2.9g$ 으로 거의 變化가 없었다. 對照群의 경우  $274.3 \pm 3.3g$ ,  $247.5 \pm 2.1g$ 으로  $26.8 \pm 1.2g$ 의 體重減少가 있었으며, 實驗群의 경우  $263.1 \pm 4.6g$ ,  $247.8g \pm 3.9g$ 으로  $15.3 \pm 0.7g$ 의 體重減少가 觀察되었으나 對照群에 비해 有意性있는 變化를 나타내지 못하였다 (Table I, Fig. 1).

Table I. Change of Body Weight in Rats(g)

	1	5	11	12	13	14
Normal	225.5 $\pm 2.0^a)$	245.0 $\pm 2.3$	266.1 $\pm 2.0$	275.6 $\pm 4.0$	274.3 $\pm 2.5$	278.1 $\pm 2.9$
Control	223.5 $\pm 1.9$	242.2 $\pm 2.6$	263.2 $\pm 2.8$	274.3 $\pm 3.3$	259.3 $\pm 2.9$	247.5 $\pm 2.1$
Sample	231.5 $\pm 2.5$	241.5 $\pm 1.6$	258.5 $\pm 3.9$	263.1 $\pm 4.6$	255.6 $\pm 3.5$	247.8 $\pm 3.9$

a)  $M \pm S.E$  : Mean  $\pm$  Standard Error.

Normal : Non-treated group.

Control : Stressed by immobilization for 12 hours in a day during 3 days (12-14).

Sample : Administration of DCSYS extract for 14 days and stressed by immobilization for 12 hours in a day during 3 days (12-14).

Normal Control Sample

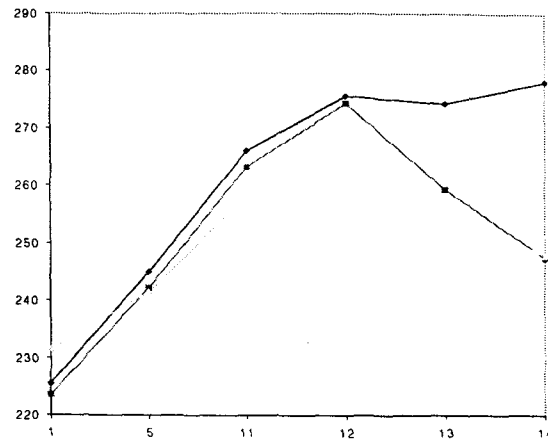


Figure 1. Change of body weight in rats.

#### 2. 臟器 무게에 미치는 影響

對照群의 경우 正常群에 비해 liver, spleen, kidney adrenal gland, testis, pancreas, thymus, heart에서 무게가 有意性 있게 減少하였으며 ( $P < 0.05$ ),

實驗群인 경우 spleen, kidney, pancreas, thymus, heart에서 各各  $0.67 \pm 0.05$ ,  $0.87 \pm 0.02$ ,  $0.93 \pm 0.04$ ,  $0.52 \pm 0.05$ ,  $1.04 \pm 0.04g/g \times 10^3$ 으로 스트레스에 의한 臟器 무게 減少를 有意性 있게 抑制하였다 ( $P < 0.05$ ) (Table II).

Table II. Organ Weight of Liver, Spleen, Kidney and Adrenal gland ( $g/g \times 10^3$ )

	Liver	Spleen	Kidney	Adrenal gland
Normal	8.97 $\pm 0.17^a)$	0.69 $\pm 0.04$	0.95 $\pm 0.02^*$	0.032 $\pm 0.004$
Control	8.07 $\pm 0.27^*$	0.58 $\pm 0.03^*$	0.84 $\pm 0.01^*$	0.030 $\pm 0.002^*$
Sample	7.91 $\pm 0.22$	0.67 $\pm 0.05^{**}$	0.87 $\pm 0.02^{**}$	0.032 $\pm 0.002$

	Testis	Pancreas	Thymus	Heart
Normal	1.58 ±0.08	1.07 ±0.09	0.55 ±0.02	1.04 ±0.03
Control	1.66 ±0.07	0.86 ±0.06*	0.45 ±0.02*	0.94 ±0.02*
Sample	1.72 ±0.07	0.93 ±0.04**	0.52 ±0.05**	1.04 ±0.04**

a) M±S.E : Mean±Standard Error.

Normal : Non-treated group.

Control : Stressed by immobilization for 12hours in a day during 3 days(12-14).

Sample : Administration of DCSYS extract for 14days and stressed by immobilization for 12 hours in a day during 3 days(12-14).

\* = p < 0.05 vs normal. \*\* = p < 0.05 vs control.

### 3. 各 臟器에서의 lipid peroxidation에 미치는 影響

#### 1) Liver와 Brain에 對한 影響

Lipid peroxidation 指標로는 脂質의 過酸化 結果 生成되는 MDA(malondialdehyde)를 測定하였다. 肝細胞膜의 lipid peroxidation은 正常群의 경우 3.55±0.11nmol/g이였으며, 對照群의 경우 3.97±0.08nmol/g으로 正常群에 比해 有意性 있게 增加하였으며 (P<0.05), 實驗群의 경우 3.73±0.07nmol/g으로 스트레스에 의한 lipid peroxidation 有意性 있게 抑制하였다 (P<0.05).

腦細胞膜의 lipid peroxidation은 正常群의 경우 5.29±0.20nmol/g이였으며, 對照群이 5.43±0.14nmol/g으로 正常群에 比해 增加하였으나 有意性 있는 結果는 없었으며, 實驗群의 경우도 5.39±0.10nmol/g으로 對照群에 比해 減少하였으나 有意性 있는 結果를 나타내지 못하였다(Table III, Fig. 2).

Table III. Lipid Peroxidation in Brain and Liver (nmol/g)

	Brain	Liver
Normal	5.29 ± 0.20 <sup>a)</sup>	3.55 ± 0.11
Control	5.43 ± 0.14	3.97 ± 0.08*
Sample	5.39 ± 0.10	3.73 ± 0.07**

a) M±S.E : Mean±Standard Error.

Normal : Non-treated group.

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

Sample : Administration of DCSYS extract for 14days and stressed by immobilization for 12hours in a day during 3 days. \* = p < 0.05 vs normal. \*\* = p < 0.05 vs control.

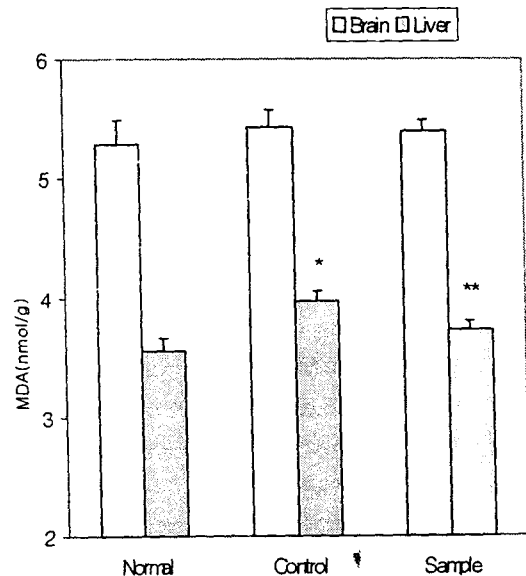


Figure 2. Lipid peroxidation in brain and liver in rats. \* = p < 0.05 vs normal \*\* = p < 0.05 vs control

## 2) Kidney와 Spleen에 대한 影響

腎臟 細胞膜의 lipid peroxidation은 正常群의 경우  $6.68 \pm 0.54 \text{ nmol/g}$ 이였으며, 對照群의 경우  $7.70 \pm 0.63 \text{ nmol/g}$ 으로 正常群에 비해 有意性있는 增加를 나타내었으며 ( $P < 0.05$ ), 實驗群의 경우  $6.13 \pm 0.44 \text{ nmol/g}$ 으로 스트레스에 의한 lipid peroxidation을 有意性있게 抑制하였다( $P < 0.05$ ).

脾臟 細胞膜의 lipid peroxidation은 正常群은  $5.34 \pm 0.17 \text{ nmol/g}$ 이였으며, 對照群의 경우  $5.57 \pm 0.13 \text{ nmol/g}$ 으로 正常群에 비해 增加하였으나 有意性 있는 結果는 없었으며, 實驗群의 경우  $5.50 \pm 0.20 \text{ nmol/g}$ 으로 對照群에 비해 減少하였으나 有意性 있는 結果를 나타내지 못하였다(Table IV, Fig. 3).

Table IV. Lipid Peroxidation in Kidney and Spleen (nmol/g)

	Kidney	Spleen
Normal	$6.68 \pm 0.54$ <sup>a)</sup>	$5.34 \pm 0.17$
Control	$7.7 \pm 0.63$ *	$5.57 \pm 0.13$
Sample	$6.13 \pm 0.44$ **	$5.5 \pm 0.20$

a)  $M \pm S.E$  : Mean  $\pm$  Standard Error.

Normal : Non-treated group.

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

Sample : Administration of DCSYS extract for 14 days and stressed by immobilization for 12 hours in a day during 3 days. \* =  $p < 0.05$  vs normal. \*\* =  $p < 0.05$  vs control.

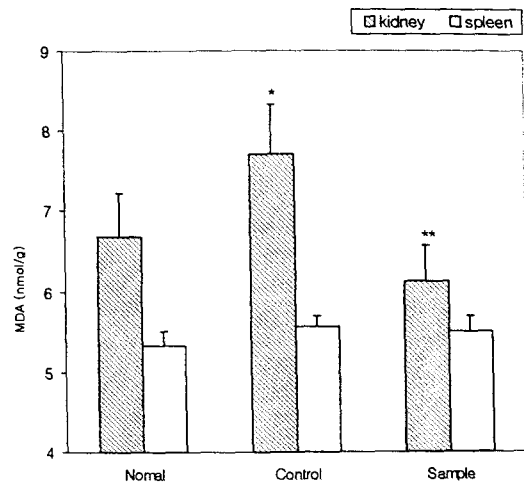


Figure 3. Lipid peroxidation in kidney and spleen in rats. \* =  $p < 0.05$  vs Normal, \*\* =  $p < 0.05$  vs Control

## 3) Testis 와 Pancreas에 대한 影響

辜丸 細胞膜 lipid peroxidation은 正常群의 경우  $5.57 \pm 0.04 \text{ nmol/g}$ 이였으며, 對照群의 경우  $5.52 \pm 0.34 \text{ nmol/g}$ 으로, 正常群에 비해 減少하는 傾向이 있었으나 有意性 있는 結果는 없었으며, 實驗群의 경우  $5.58 \pm 0.11 \text{ nmol/g}$ 으로 對照群에 비해 增加하여 有意性 있는 結果를 나타내지 못하였다.

脾臟 細胞膜의 lipid peroxidation은 正常群의 경우  $4.40 \pm 0.28 \text{ nmol/g}$ 이였으며, 對照群의 경우  $4.55 \pm 0.20 \text{ nmol/g}$ 으로, 正常群에 비해 增加하는 傾向이 있었으나 有意性 있는 結果는 없었으며, 實驗群의 경우  $4.55 \pm 0.23 \text{ nmol/g}$ 으로 對照群에 비해 增加하여 有意性 있는 結果를 나타내지 못하였다(Table V, Fig.4).

Table V. Lipid Peroxidation in Testes and Pancreas (nmol/g)

	Testis	Pancreas
Normal	$5.57 \pm 0.04$ <sup>a)</sup>	$4.40 \pm 0.28$
Control	$5.52 \pm 0.34$	$4.55 \pm 0.20$
Sample	$5.58 \pm 0.11$	$4.55 \pm 0.23$

a)  $M \pm S.E$  : Mean  $\pm$  Standard Error.

Normal : Non-treated group.

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

Sample : Administration of DCSYS extract for 14 days and stressed by immobilization for 12 hours in a day during 3 days.

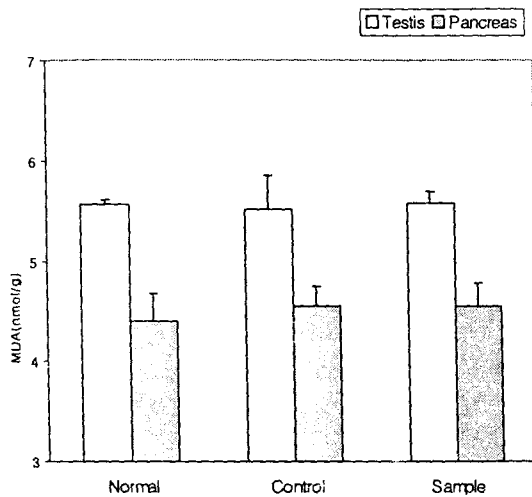


Figure 4. Lipid peroxidation in testis and pancreas in rats.

#### 4) Thymus와 Heart에 對한 影響

胸腺 細胞膜의 lipid peroxidation은 正常群의 경우  $3.49 \pm 0.54 \text{ nmol/g}$ 이였으며, 對照群의 경우  $4.28 \pm 0.40 \text{ nmol/g}$ 으로 正常群에 比해 有意的인 增加를 나타내었으나 ( $P < 0.05$ ), 實驗群의 경우  $4.50 \pm 0.39 \text{ nmol/g}$ 으로 對照群에 比해 增加하여 有意的인 結果를 나타내지 못하였다.

心臟 細胞膜의 lipid peroxidation은 正常群의 경우  $7.09 \pm 0.18 \text{ nmol/g}$ 이였으며, 對照群의 경우  $6.54 \pm 0.37 \text{ nmol/g}$ 으로, 正常群에 比해 減少하는 傾向이 있었으나 有意性인 結果는 없었으며, 實驗群의 경우  $6.00 \pm 0.58 \text{ nmol/g}$ 으로 對照群에 比해 減少하였으나 有意性인 結果를 나타내지 못하였다 (Table VI, Fig 5.).

Table VI. Lipid Peroxidation in Thymus and Heart (nmol/g)

	Thymus	Heart
Normal	$3.49 \pm 0.18$ <sup>a)</sup>	$7.09 \pm 0.18$
Control	$4.28 \pm 0.4$ *	$6.54 \pm 0.37$
Sample	$4.5 \pm 0.39$	$6.00 \pm 0.58$

a)  $M \pm S.E$  : Mean  $\pm$  Standard Error.

Normal : Non-treated group.

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

Sample : Administration of DCSYS extract for 14 days and stressed by immobilization for 12 hours in a day during 3 days. \* =  $p < 0.05$  vs normal.

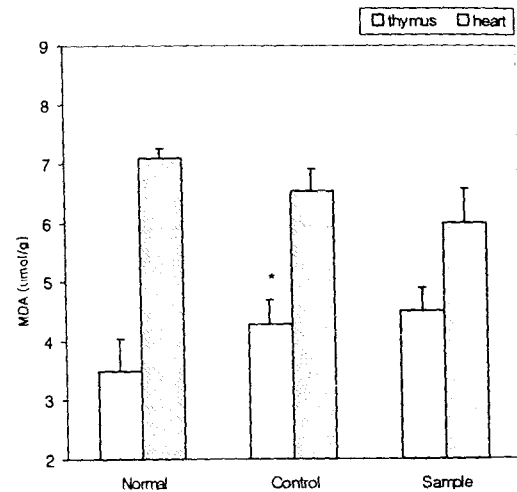


Figure 5. Lipid peroxidation in thymus and heart in rats. \* =  $p < 0.05$  vs Normal

#### 4. 血清 GOT, GPT含量變化에 미치는 影響

血清 GOT 含量變化에 미치는 影響은 正常群의 경우  $124.6 \pm 1.5 \text{ IU/l}$ 이였으며, 對照群의 경우  $134.5 \pm 3.6 \text{ IU/l}$ 으로 正常群에 比해 有意性인 增加를 나타내었으나 ( $P < 0.05$ ), 實驗群의 경우  $128.5 \pm 3.1 \text{ IU/l}$ 으로 對照群에 比

해 減少하였으나 有意性있는 結果를 나타내지 못하였다.

血清 GPT 含量變化에 미치는 影響은 正常群의 경우  $119.4 \pm 3.1 \text{ IU/l}$  이었으며, 對照群의 경우  $128.5 \pm 2.7 \text{ IU/l}$  으로 正常群에 비해 有意性있는 增加를 나타내었으며 ( $P < 0.05$ ), 實驗群의 경우도  $121.1 \pm 3.2 \text{ IU/l}$  으로 有意性있게 抑制시켰다 ( $P < 0.05$ ) (Table VII, Fig. 6).

Table VII. Serum GOT, GPT Level in Rats (IU/l)

	GOT	GPT
Normal	$124.6 \pm 1.5^a$	$119.4 \pm 3.1$
Control	$134.5 \pm 3.6^*$	$128.5 \pm 2.7^*$
Sample	$128.5 \pm 3.1$	$121.1 \pm 3.2^{**}$

a)  $M \pm S.E$  : Mean  $\pm$  Standard Error.

Normal : Non-treated group.

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

Sample : Administration of DCSYS extract for 14 days and stressed by immobilization for 12 hours in a day during 3 days.

\* =  $p < 0.05$  vs normal.

\*\* =  $p < 0.05$  vs control.

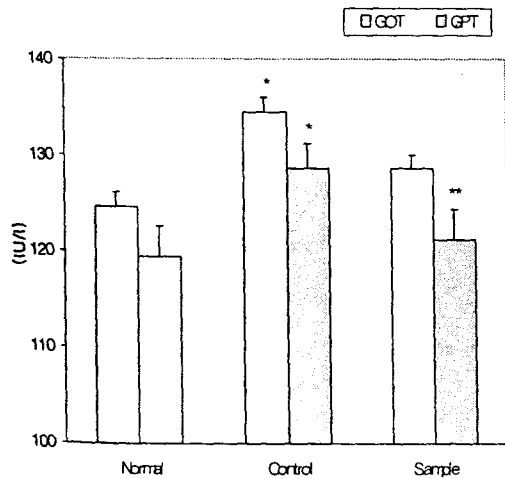


Figure 6. Serum GOT GPT level in rats.  
\*= $p < 0.05$  vs normal, \*\*= $p < 0.05$  vs control

## 5. 腦組織中 norepinephrine 含量 變化에 미치는 影響

正常群의 경우  $101.9 \pm 22.5 \text{ ng/g}$  이었으며, 對照群의 경우  $136.4 \pm 24.2 \text{ ng/g}$  으로 正常群에 비해 增加하였으나 有意性있는 結果는 없었으며, 實驗群의 경우  $119.3 \pm 19.9 \text{ ng/g}$  으로 對照群에 비해 減少하였으나 有意性 있는 結果를 나타내지 못하였다 (Table VIII, Fig. 7).

Table VIII. Amount of Norepinephrine in Total Rat Brain Homogenate unit (ng/g Wet Tissue)

	Norepinephrine
Normal	$101.94 \pm 22.53^a$
Control	$136.40 \pm 24.22$
Sample	$119.25 \pm 19.92$

a)  $M \pm S.E$  : Mean  $\pm$  Standard Error.

Normal : Non-treated group.

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

Sample : Administration of DCSYS extract for 14 days and stressed by immobilization for 12 hours in a day during 3 days.

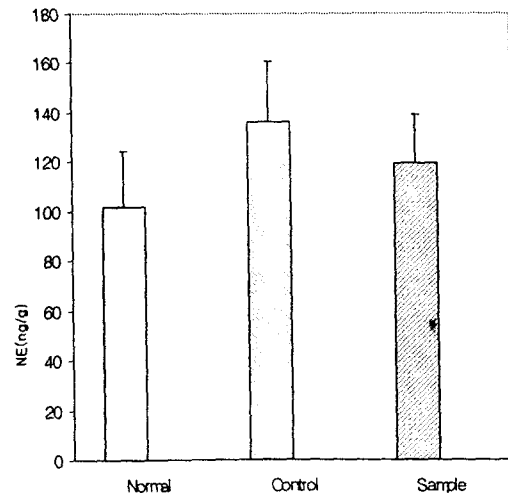


Figure 7. Norepinephrine level in brain homogenate of rats.



## 6. 腦組織中 epinephrine 含量變化에 미치는 影響

正常群의 경우  $135.5 \pm 23.3 \text{ ng/g}$ 이었으며, 對照群의 경우  $317.7 \pm 106.2 \text{ ng/g}$ 으로 正常群에 비해 有意性있는 增加를 나타내었으나( $P < 0.05$ ), 實驗群의 경우  $238.7 \pm 66.3 \text{ ng/g}$ 으로 對照群에 비해 減少하였으나, 有意性있는 結果를 나타내지 못했다( $P < 0.05$ ) (Table IX, Fig 8).

Table IX. Amount of Epinephrine in Total Rat Brain Homogenate unit(ng/g Wet Tissue)

	Epinephrine
Normal	$135.46 \pm 23.31$ <sup>a)</sup>
Control	$317.74 \pm 106.14$ *
Sample	$238.68 \pm 66.32$

a)  $M \pm S.E$  : Mean  $\pm$  Standard Error.

Normal : Non-treated group.

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

Sample : Administration of DCSYS extract for 14days and stressed by immobilization for 12 hours in a day during 3 days. \* =  $p < 0.05$  vs normal.

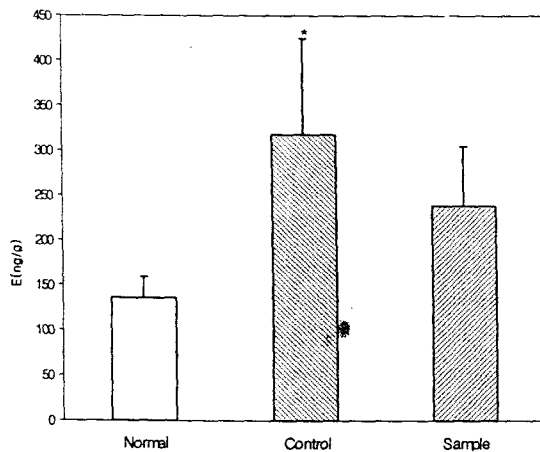


Figure 8. Epinephrine level in brain homogenate of rats. \* =  $p < 0.05$  vs Normal

## 7. 腦組織中 dopamine 含量變化에 미치는 影響

正常群의 경우  $440.9 \pm 88.3 \text{ ng/g}$ 이었으며, 對照群의 경우  $1928.1 \pm 335.6 \text{ ng/g}$ 으로 正常群에 비해 有意性있는 增加를 나타내었으며( $P < 0.05$ ), 實驗群의 경우  $1169.1 \pm 279.4 \text{ ng/g}$ 으로 스트레스에 의한 dopamine含量增加를 有意性있게 抑制시켰다( $P < 0.05$ )(Table X, Fig. 9).

Table X. Amount of Dopamine in Total Rat Brain Homogenate (ng/g Wet Tissue)

	Dopamine
Normal	$440.86 \pm 88.30$ <sup>a)</sup>
Control	$1928.08 \pm 335.64$ *
Sample	$1169.04 \pm 279.38$ **

a)  $M \pm S.E$  : Mean  $\pm$  Standard Error.

Normal : Non-treated group.

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

Sample : Administration of DCSYS extract for 14days and stressed by immobilization for 12 hours in a day during 3 days. \* =  $p < 0.05$  vs normal. \*\* =  $p < 0.05$  vs control.

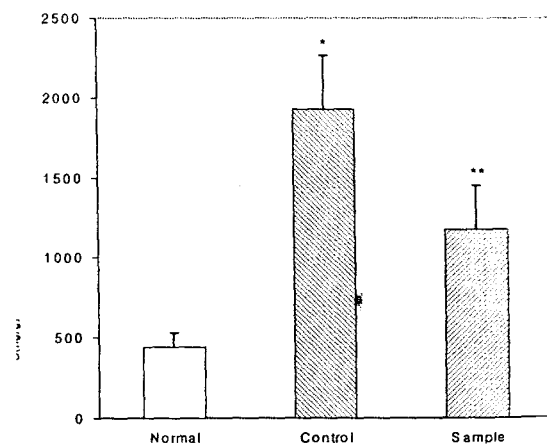


Figure 9. Dopamine level in brain homogenate of rats. \* =  $p < 0.05$  vs Normal, \*\* =  $p < 0.05$  vs Control

## 8. 腦組織中 serotonin 含量變化에 미치는 影響

正常群의 경우  $67.1 \pm 9.6 \text{ ng/g}$ 이었으며, 對照群의 경우  $114.7 \pm 5.4 \text{ ng/g}$ 으로 正常群에 비해 有意性 있는 增加를 나타내었으며 ( $P < 0.05$ ), 實驗群의 경우  $97.7 \pm 10.5 \text{ ng/g}$ 으로 스트레스에 의한 serotonin 含量增加를 有意性 있게 抑制시켰다( $P < 0.05$ ) (Table XI, Fig. 10).

Table XI. Amount of Serotonin in Total Rat Brain Homogenate (ng/g Wet Tissue)

	Serotonin
Normal	$67.13 \pm 9.63$ <sup>a)</sup>
Control	$114.67 \pm 5.40$ *
Sample	$97.62 \pm 10.51$ **

a)  $M \pm S.E$  : Mean  $\pm$  Standard Error.

Normal : Non-treated group.

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

Sample : Administration of DCSYS extract for 14 days and stressed by immobilization for 12 hours in a day during 3 days. \* =  $p < 0.05$  vs normal. \*\* =  $p < 0.05$  vs control.

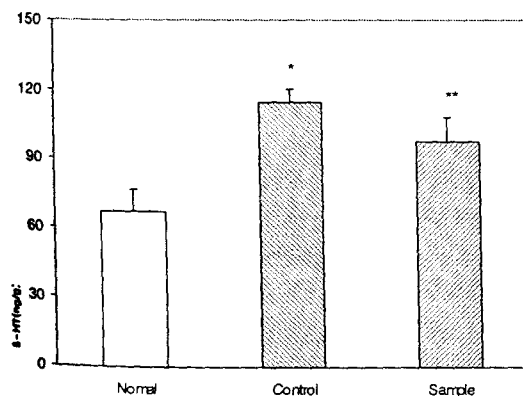


Figure 10. Serotonin(5-HT) level in brain homogenate of rats. \*\*= $p < 0.05$  vs Normal, \*\*\*= $p < 0.05$  vs Control

## IV. 考 察

스트레스는 라틴어의 stringere에서 由來한 말로서 인간의 經驗이나 行動을 뜻하는 日常的 用語이었다. 17世紀에는 스트레스는 어려움, 곤란, 역경 또는 고생을 意味하였고, 18世紀에서 19世紀에는 物理學적 概念으로 外部의 힘에 抵抗하여 原形으로 돌아갈 수 있는 힘, 압력을 意味하였다.<sup>1)</sup>

스트레스를 醫學的인 概念으로 統一한 사람은 Walter Cannon<sup>12)</sup>으로 生體에는 外部의 힘에 대한 反應으로 原形을 維持하려는 傾向이 있음을 提示하였으며, 生體가 스트레스 狀態에 露出될 때 副腎皮質과 交感神經系의 反應을 觀察하여 스트레스의 정도를 測定할 수 있다고 하였다.

1936年 Hans Selye<sup>13)</sup>는 外部의 힘에 대한 反應으로 原形을 維持시키는 狀態를 스트레스라고 하였으며, 박테리아, 毒素(toxin), 外傷, 熱과 추위(cold) 같은 刺戟들과, 이와 關聯된 腦下垂體와 副腎皮質의 役割을 提示하였다.

이와 같이 스트레스란 人體에 가해진 여러 가지 有害因子(stressor)에 대한 有機體內的 反應으로 體内に 생긴 傷害와 그것을 防禦하기 위한 反應의 合算이라고 할 수 있다.

스트레스를 일으키는 刺戟들을 刺戟因子(stressor)라고 부르는데 크게 外部的要因과 内部的要因으로 나눌 수 있다. 外部的要因으로는 外部의 環境條件 즉 氣候, 溫熱寒冷, 騒音 등과 같은 物理的 因子와 飲食物의 過剩攝取 藥物 細菌의 感染 등과 같은 生物化學的인 因子가 있으며, 内部的 要因으로는 對人關係, 社會生活에서 오는 情緒의 緊張感의 精神的 刺戟, 不規則한 生活로 오는 身勞의 刺戟 등을 들 수 있다.<sup>14,15)</sup>

스트레스를 받았을 때의 生理的反應으로는 心血管系, 胃腸系, 呼吸器系, 泌尿生殖器系, 內分泌系, 神經系, 筋肉系, 皮膚系 등 全身적으로 나타나는데 그 중 먼저 反應하는 것은 自

律神經系와 內分泌系이다.<sup>16)</sup> 身體에 stressor가 加해지면 大腦皮質에서 視床下部를 거쳐 腦下垂體에 刺戟을 보내어 副腎에서 호르몬의 分泌를 增加시켜 다른 內分泌線이나 臟器에 有害한 스트레스 作用을 最小化하려고 한다.

이 反應을 Hans Selye<sup>13)</sup>는 ‘一般適應 症候群’(general adaptation syndrome)이라고 하였으며, 持續的인 스트레스에 직면할 경우 나타나는 身體的 症狀을 警報, 抵抗, 脫盡 等 3 段階로 區分하였다.

스트레스初期에는 警報反應段階(alarmreaction)로 스트레스刺戟은 末梢受容器에서 間腦와 網狀活性系를 통해 邊緣系와 視床下部에 傳達된다. 視床下部에서는 皮質刺戟遊離因子(corticotropin releasing factor: CRF)를 放出하여 腦下垂體를 刺戟시켜 ACTH와 TSH를 分泌한다. ACTH는 副腎에 作用하여 副腎皮質에서 cortisol을 副腎髓質에서는 epinephrine과 norepinephrine을 各各 分泌하며, TSH는 thyroxine을 分泌하여 新陳代謝率을 높여준다.

副腎髓質에서 分泌되는 epinephrine, norepinephrine은 스트레스에 對備하는 役割을 하는데, norepinephrine은 脂肪組織의 脂肪合成을 促進시켜 血液內 遊離脂肪酸(free fatty acid) 濃度를 增加시키고, epinephrine은 肝과 筋肉에 貯藏되어 있는 糖原質을 分解하여 血中 葡萄糖 濃度를 上昇시킨다. 症狀으로는 주로 頭痛, 微熱, 疲勞, 食慾不振, 無力感, 筋肉痛, 關節痛 등이 나타난다.

두 번째는 抵抗段階(resistance)로 身體가 스트레스刺戟에 계속 露出될 때 이에 適應하기 위해 副腎皮質에서 cortisol을 分泌하여 抵抗力을 높인다. 이때 cortisol은 brain의 catecholamine의 分泌를 促進하며, 筋組織 內에 貯藏되어 있는 蛋白質을 分解하여 아미노산을 遊離시켜 血中 및 肝細胞內 아미노산 濃度를 增加시킨다. 또한 cortisol은 肝에서의 葡萄糖新 合成(gluconeogenesis)作用을 促進하여 에너지代謝率을 높인다.

세 번째는 脫盡段階(exhaustion)로 同一한

스트레스 刺戟에 長期間 露出될 때 適應力이 消盡되는 段階로 이 때에는 腦下垂體나 副腎에서의 호르몬 分泌가 充分히 이루어지지 못하여 初期의 症狀들이 다시 나타나게 되며, 精神的 不均衡으로 因한 不眠, 不安, 幻覺이나 妄想, 억제된 忿怒, 혼란된 感情들을 招來하기도 한다.<sup>17,18,19,20)</sup>

韓醫學에서의 스트레스는 기후의 變化(六淫)와 情志過度(七情), 不規則한 生活(飲食不節, 疲勞), 外傷(咬傷, 瘡傷) 등의 刺戟因子에 대한 反應으로 보았다. 發病原因은 크게 두 가지로 나누어 생각해볼 수 있는데 첫째는 疾病發生의 根據로서 氣虛를 들 수 있다. 「素問·平熱病論」<sup>21)</sup>에 “邪氣所湊 其氣必虛”라 하였고, 「素問·刺法論」<sup>21)</sup>에 “正氣內存 邪不可干”이라 하여 邪氣의 致病은 반드시 體內의 正氣不足이 氣血의 不調和 等を 誘發하는 素因임을 強調하고 있다.

두 번째는 疾病發生의 條件으로 外因(外感六淫), 內因(七情內傷), 不內外因(飲食所傷, 勞逸過度, 蟲獸所傷) 등을 들 수 있다.<sup>22)</sup>

韓醫學에서 精神的인 過勞 즉 七情傷에 의해 나타나는 疾患을 살펴보면 氣鬱證, 氣痛證, 中氣證, 心風證, 脫營, 失精, 癲, 狂, 癩 등이 있으며, 氣血의 循環不全과 五臟의 損傷을 招來한다. 첫째, 過度한 七情은 「素問·舉痛論」<sup>21)</sup>에 “怒則氣上 喜則氣緩 思則氣結 悲則氣消 恐則氣下 驚則氣亂 憂則氣鬱”이라 하여 氣血의 運行에 影響을 미쳐 昇降協調關係에 異常을 일으켜 氣鬱, 中氣, 七氣, 氣痛, 氣逆, 少氣症 等を 誘發한다. 둘째, 五臟을 傷하는 것으로 過度한 七情으로 五臟의 生理機能이 失調되어 나타나는 것으로 「靈樞·百病始生」<sup>23)</sup>에 “喜怒不節則傷臟”이라 하였고, 「素問·陰陽應相大論」<sup>21)</sup>에서는 “怒傷肝, 喜傷心, 思傷脾, 悲傷肺, 恐傷腎”이라고 하여 일정한 情志變化는 일정한 臟府를 傷한다고 하였다. 各各의 臟腑別로 살펴보면 肝에 病變을 일으키는 七情要素는 주로 怒·恐·憂·驚으로, 怒는 「素問·舉痛論」<sup>21)</sup>에 “怒則氣上”, 「得效

方)<sup>4)</sup>에 “怒傷肝者 上氣不可忍 熱氣盪胸 短氣欲絕不得息”이라 하였으며, 氣가 上逆하면 升發, 疏泄作用이 太過함에 따라 ‘胸脹’과 肝의 藏血機能이 失調하여 嘔血, 崩漏를 誘發한다. 恐은 「素問·舉痛論」<sup>21)</sup>에 “恐則氣下”, 「靈樞·本神篇」<sup>23)</sup>에 “肝氣虛則恐 實則怒”라 하였고, 憂는 「靈樞·本神篇」<sup>23)</sup>에 “愁憂者 氣閉塞而不行”, 「張氏類經·情志九氣」<sup>24)</sup>에 “..有曰 精氣并於肝則憂者肝勝而侮脾也”라 하여 肝의 疏泄機能이 鬱滯됨을 나타내었다 驚은 「素問·舉痛論」<sup>21)</sup>에 “驚則氣亂”, 이라하여 肝은 心包와 같은 厥陰經으로 肝氣上逆으로 風火가 動搖하면 心包에 영향을 미쳐 “驚悸”가 나타난다. 즉 怒·恐·憂·驚이 過度하면 肝의 升發, 疏泄機能이 失調되어 肝氣鬱結, 肝鬱化火, 肝氣犯胃, 肝脾不和 등의 病理的 狀態를 誘發한다.<sup>25)</sup>

心에 病變을 일으키는 七情要素는 주로 喜·憂·思로 喜는 「靈樞·本神篇」<sup>23)</sup>에 “喜樂者 神蕩散而不藏”, 「得效方」<sup>4)</sup>에 “喜傷心者 不可疾行 不可久立”라 하였다. 憂·思는 心·脾를 損傷시켜 心悸, 失眠, 面色蒼白, 喜笑不休 등을 誘發한다. 즉 喜·憂·思가 過度하면 心氣虛, 心血虛와 心火上炎, 痰迷心竅, 痰火擾心 등의 病理상태를 誘發한다. 脾에 病變을 일으키는 七情要素는 주로 思·憂·怒로 思는 「素問·舉痛論」<sup>21)</sup>에 “思則氣結”, 「得效方」<sup>4)</sup>에 “思傷脾者 氣留不行 積聚中脘 不得飲食 腹脹滿 四肢倦怠”라 하였으며, 憂는 「靈樞·本神篇」<sup>23)</sup>에 “脾憂愁而不解則傷意 意傷則悵亂 四肢不舉”라 하였다. 思로 인해 損傷을 입으면 心·脾臟에 영향을 주어 心脾兩虛證이 나타나고, 憂는 脾胃의 運化機能에 영향을 미쳐 脾胃虛弱證을 招來한다. 또한 怒하면 肝木이 盛하여 胃脘脹痛, 噯氣, 腹痛, 泄瀉 등 肝氣犯胃症이나 肝脾不和症이 나타난다.<sup>26)</sup> 즉 憂·思·怒는 脾失運化, 脾胃虛弱, 肝氣乘脾, 心脾兩虛, 肝脾不和를 誘發한다.<sup>26)</sup> 肺에 病變을 일으키는 七情要素는 悲·憂·思로 悲는 「素問·舉痛論」<sup>21)</sup>에 “悲則氣消”라 하였고, 憂는 「

得效方」<sup>4)</sup>에 “憂傷肺者 心系急 上焦閉 營衛不通 夜臥不安”, 思는 「素問·舉痛論」<sup>21)</sup>에 “思則心有所存 神有所歸 正氣留而不行 故氣結也”라 하였다. 즉 悲·憂·思는 주로 肺司呼吸, 肺主氣機能에 영향을 미쳐 胸悶, 善太息, 短氣, 咳逆喘息 등의 肺氣虛를 誘發한다. 腎에 病變을 일으키는 七情要素는 恐·驚·怒로 恐은 「素問·陰陽應相大論」<sup>21)</sup>에 “在臟爲腎……在志爲恐 恐傷腎…” 「靈樞·本神篇」<sup>23)</sup>에 “恐懼而不解則傷精 精傷則骨痠痿厥 精時自下”라 하였고, 驚·怒는 「素問·舉痛論」<sup>21)</sup>에 “恐則精却 却則上焦閉 閉則氣還 還則下焦脹 故氣下行矣 驚則心無所倚 神無所歸 慮無所定 故氣亂矣”, 「靈樞·本神篇」<sup>23)</sup>에 “盛怒而不止則傷志 志傷則喜忘其前言 腰脊不可而俛仰屈伸”이라 하였다. 恐·驚·怒는 腎藏精, 腎主骨生髓機能에 영향을 미쳐 腎氣虛, 腎精虛, 心腎不交 등을 誘發한다. 대체적으로 七情으로 發病하면 五臟을 모두 傷할 수 있으나 臨床上 주로 心·肝·脾臟에 주로 나타난다. 心에서의 七情過度는 神志를 紊亂케하여 心悸怔忡, 失眠多夢, 神識不寧, 或精神恍惚, 或精神錯亂 등이 나타나고, 肝에서 情志內傷하면 肝氣鬱滯와 肝氣上逆을 發해 精神抑鬱 或 煩燥易怒, 兩脇脹痛, 咽喉硬阻, 乳房脹痛, 月經不調 등이 나타나며, 脾에서 情志內傷으로 運化機能이 失調하면 食慾不振, 脘腹脹滿, 大便不調 등의 症狀를 招來한다.<sup>27,28)</sup>

스트레스에 대한 治療는 藥物療法(抗憂鬱劑, 抗不安劑), 簡易精神療法, 自律訓練法, 弛緩療法 등이 있으며, 韓醫學에서는 氣功, 鍼灸, 藥物, 精神療法 등 多樣하며, 이 중 藥物治療가 主가 된다.<sup>6)</sup> 丹梔逍遙散은 宋代 陳師文<sup>7)</sup>의 「太平惠民和劑局方」에 收錄된 逍遙散에 瀉血中伏火, 瀉三焦鬱火의 效能을 가진 牧丹皮, 梔子를 加한 處方이다. 丹梔逍遙散은 疏肝解鬱, 清熱涼血, 健脾補血의 效能이 있어 寒熱往來, 胸煩心悸, 易怒, 躁鬱, 不眠, 眩暈, 頭痛, 盜汗 등 情志過度로 因한 諸般 心因性疾患에 應用되었는데, 張<sup>29)</sup>은 鬱怒傷肝으로 생긴

經早症에 이용된다 하였으며, 薛<sup>30)</sup>은 肝脾虧損을 治한다고 하였고, 許<sup>31)</sup>는 血虛煩熱, 潮熱盜汗, 痰嗽虛勞를 治한다고 하였고, 黃<sup>32)</sup>은 上部의 血症, 頭痛, 面熱, 肩背拘急 等 上部의 血熱을 治한다고 하였다.

丹梔逍遙散의 構成藥物에 대해 살펴보면 當歸는 味甘辛 性溫 補血和血 潤腸調經, 柴胡는 味苦 性微寒 疏肝解鬱 解表解熱, 白芍藥은 味酸 性微寒 補血 緩急止痛, 白朮은 味甘 性溫 補脾益胃 止瀉除濕, 白茯苓은 味甘 性平 滲濕利水 寧神安神, 牡丹皮는 味苦辛 性微寒 清熱涼血 活血散瘀, 梔子는 味苦 性寒 清熱瀉火 涼血解表, 甘草는 味甘 性平 補脾益氣 清熱解毒 和中緩急, 薄荷는 味辛 性涼 清頭目 疎風散熱, 生薑은 味辛 性微溫 發汗解表 溫中止嘔 等の 效能이 있다.<sup>33,34)</sup> 以上에서 言及한 芫花와 같이 丹梔逍遙散이 疏肝解鬱, 清熱涼血, 健脾補血의 效果가 있어 諸般 心因性疾患에 應用된 것을 볼 때 抗스트레스 效果가 있을 것으로 思料된다.

細胞가 스트레스에 의해 傷害를 받으면 組織損傷과 함께 lipid peroxidation이 일어난다. lipid peroxidation은 주로 老化和 退行性疾患에서 增加하며 lipid peroxidation 結果로 生成되는 MDA(malondialdehyde)를 指標로 測定한다.

이러한 lipid peroxidation을 促進하는 因子를 자유기(Free radical)라 하는데, 生體內에서 문제가 되는것은 대사과정에서 생기는 superoxide ( $\cdot O_2^-$ ), 과산화수소( $H_2O_2$ ), hydroxyl radical( $\cdot OH$ )이다. Free radical은 오존이나 질산염 等の 汚染物質, 合成醫藥品, 炎症, 重金屬의 吸入, 스트레스 等이 原因이 되어 생기며, 生成된 free radical은 細胞膜의 脂質과 蛋白質에 作用하여 lipid peroxidation과 DNA變異를 일으켜 癌, 免疫系, 心血管系疾患을 誘發시키고 老화를 促進시키는 것으로 생각되고 있다.<sup>35,36)</sup>

老化和 關聯하여 Harman<sup>2)</sup>의 報告에 의하면 free radical의 계속적인 蓄積은 機能衰退를 招來하여 老화를 促進한다고 하였으며,

Cand<sup>37)</sup>는 老화가 進行될수록 lipid peroxidation이 增加되고 SOD의 活性은 減少한다고 報告하였다. 이러한 lipid peroxidation은 體內代謝 및 酸素消費量의 增加와 比例하며, 活性酸素에 의한 lipid peroxidation을 억제하기 위해 生體는 抗酸化 酵素를 가지고 있다. 生體內 抗酸化作用을 發顯하는 機轉은 다음 두 가지로 分類될 수 있다. 첫째 radical의 發生을 防止하는 系로 glutathione peroxidase, catalase 等은 脂質 hydroperoxide(LOOH)나 과산화수소를 分解하여 alkoxyl radical( $RO\cdot$ )이나 hydroxyl radical( $\cdot OH$ )의 生成을 抑制한다.

두 번째는 生成된 radical을 除去하는 系로 vitamin E, vitamin C, uric acid, superoxide dismutase(SOD) 等은 hydroxyl radical( $\cdot OH$ ), superoxide, peroxy radical( $LOO\cdot$ )를 除去하여 lipid peroxidation을 抑制한다.

Lipid peroxidation으로 誘發되는 主要 疾患으로는 Alzheimer病, Pick病, Huntington病, Parkinson病, 多發性硬化症, 근위축성축삭경화증, 動脈硬化症, 肝炎, 肝硬化, 心筋梗塞, 糖尿, 虛血性腎疾患, 腎中毒, 絲毯體 및 細尿管의 壞死, 性器能障礙, 癌 等이 있다. 스트레스시 lipid peroxidation에 대한 報告를 살펴보면 Liu와 Mori<sup>38)</sup>는 구속 스트레스시 血漿과 大腦皮質에서 lipid peroxidation이 增加하였다고 報告하였으며, Olanow<sup>39)</sup>는 스트레스시 free radical生成이 增加하여 老化和 退行性疾患을 加速化 시킨다고 報告하였다. 또한 Hasegawa<sup>40)</sup>는 스트레스시 free radical生成이 增加하며, 抗酸化劑인  $\beta$ -carotene, vitamin K, GSH 投與가 free radical生成을 抑制 시켰다고 報告하였다.

本 研究은 拘束스트레스가 brain의 catecholamine, serotonin 및 GOT·GPT含量에 미치는 影響과 함께 主要 臟器에서의 lipid peroxidation과의 相關性을 살펴보았고 丹梔逍遙散을 投與하여 拘束스트레스에 의한 主要 臟器에서의 lipidperoxidation과 brain의 catecholamine, serotonin 및 GOT·GPT含量增加에

대한 항스트레스, 항산화 효과를 살펴본 바 다음과 같았다. 拘束 스트레스에 의해 體重이 變化하는지를 알아보기 위하여 스트레스를 加하기 前과 後의 무게 變化를 測定하였다. 正常群의 경우 스트레스를 加한 3日間 275.6±4.0g, 278.1±2.9g으로 거의 變化가 없었다. 對照群의 경우 274.3±3.3g, 247.5±2.1g으로 約 26.8±1.2g의 體重減少가 있었으며, 丹梔逍遙散 抽出液을 投與한 實驗群의 경우 263.1±4.6g, 247.8g±3.9g으로 約 15.3±0.7g의 體重減少가 觀察되었으나 有意성이 없었다. 스트레스가 臟器 무게에 미치는 影響은 本 實驗에서 스트레스를 加한 對照群의 경우 대부분의 臟器(liver, kidney, spleen, adrenal gland, pancreas, thymus, heart)에서 무게가 減少하였다. 實驗群인 경우, spleen, kidney, pancreas, thymus, heart에서 스트레스로 인한 臟器무게 減少를 抑制하였으나 그 以外의 臟器에서는 有意성이 없었다.

各 臟器에서 스트레스가 lipid peroxidation에 미치는 影響을 살펴보면, liver에 대한 lipid peroxidation은 主로 肝炎, 肝硬化를 誘發하며 Liu와 Mori<sup>38)</sup>의 報告에 의하면 GSH의 投與가 구속 스트레스로 인한 liver의 lipid peroxidation 增加를 抑制하였음을 報告하였으며, 권<sup>41)</sup>은 酸化한 정어리油를 投與한 白鼠의 肝臟에서 lipid peroxidation이 增加함에 따라 肝細胞의 Mn-SOD 活性이 減少함을 報告하였다.

肝細胞膜에 대한 lipid peroxidation은 本 實驗에서 正常群은 3.55±0.11nmol/g, 對照群은 3.97±0.08nmol/g으로 正常群에 비해 스트레스시 lipid peroxidation이 有意性있게 增加하였으며(P<0.05), 丹梔逍遙散 抽出液을 投與한 實驗群은 3.73±0.07nmol/g으로 lipid peroxidation을 有意性 있게 抑制시키는 것으로 나타나(P<0.05), 丹梔逍遙散이 스트레스로 인한 lipid peroxidation 增加를 抑制하는 抗酸化效果가 있는 것으로 思料된다.

Brain에 대한 lipid peroxidation은 Alzheimer病,

Pick病, Huntington病, Parkinson病, 多發性硬化症, 근위축성축삭경화증 등과 같은 神經病變을 招來함은 이미 잘 알려져 있다.<sup>42,43)</sup> 또한 lipid peroxidation의 結果로 生成되는 malonyldialdehyde (MDA)는 혈관벽 내막에서 low density lipoprotein(LDL)을 化學적으로 變형시키고, 變형된 LDL은 大식세포내에서 콜레스테롤을 합성하여 콜레스테롤에스터가 침착되어 포말 세포를 형성하여 죽상경화증의 病因에 關係한다고 한다. Jian<sup>44)</sup>은 拘束 스트레스시 대뇌피질, 소뇌, 중뇌, 해마에서 lipid peroxidation이 增加하였고, protein carbonyl level이 대뇌피질, 시상하부, 교, 연수에서 上昇하였음을 報告하였으며, 권<sup>45)</sup>은 가족형 Alzheimer病에서 血漿 SOD-1의 活性도가 增加하였음을 報告하였다. 그러나 腦細胞膜에 대한 lipid peroxidation은 本 實驗에서 正常群은 5.29±0.20nmol/g, 對照群이 5.43±0.14nmol/g으로 正常群에 비해 增加하였으나 有意성이 없었으며, 丹梔逍遙散 抽出液을 投與한 實驗群의 경우는 5.39±0.10nmol/g으로 對照群에 비해 lipid peroxidation을 減少시켰으나 有意性 있는 結果를 나타내지 못하였다.

Kidney에 대한 過酸化脂質의 影響은 虛血性腎疾患, 腎中毒, 사구체 및 세뇨관의 壞死에 關與하며, 李<sup>46)</sup>는 水銀毒性의 腎臟에 대한 影響에서 MDA 含量이 增加하였고, 이와 比例하여 catalase의 活性도가 增加한다고 報告하였으며, 崔<sup>47)</sup>는 항암제인 cisplatin의 大量投與時 근위세뇨관 S3부위에서 過酸化脂質生成이 增加하였음을 報告 하였다.

腎臟 細胞膜에 대한 lipid peroxidation은 本 實驗에서 正常群은 6.68±0.54nmol/g, 對照群은 7.70±0.63nmol/g으로 正常群에 비해 lipid peroxidation이 有意性있게 增加하였으며 (P<0.05), 丹梔逍遙散 抽出液을 投與한 實驗群의 경우 6.13±0.44nmol/g으로 lipid peroxidation을 有意性 있게 抑制시키는 것으로 나타나(P<0.05), 丹梔逍遙散이 스트레스로 인한 lipid peroxidation 增加를 抑制하는 抗酸化效果가 있는 것으로 思料

된다.

Spleen에 대한 lipid peroxidation의 影響은 免疫機能을 低下시키는데, 脾臟 細胞膜에 대한 lipid peroxidation은 本 實驗에서 正常群은  $5.34 \pm 0.17 \text{ nmol/g}$ , 對照群은  $5.57 \pm 0.13 \text{ nmol/g}$ 으로 正常群에 비해 增加하였으나 有意性 있는 結果는 없었으며, 丹梔逍遙散 抽出液을 投與한 實驗群의 경우  $5.50 \pm 0.20 \text{ nmol/g}$ 으로 對照群에 비해 減少하였으나 有意性 있는 結果를 나타내지 못하였다.

Testis의 lipid peroxidation은 性機能低下를 초래하며, 辜丸細胞膜에 대한 lipid peroxidation은 本 實驗에서 正常群은  $5.57 \pm 0.04 \text{ nmol/g}$ , 對照群은  $5.52 \pm 0.34 \text{ nmol/g}$ 으로, 正常群에 비해 減少하는 傾向이 있었으나 有意性 있는 結果는 없었으며, 丹梔逍遙散 抽出液을 投與한 實驗群의 경우  $5.58 \pm 0.11 \text{ nmol/g}$ 으로 對照群에 비해 오히려 增加하여 有意性 있는 結果를 나타내지 못하였다.

Pancreas의 lipid peroxidation은 糖尿病을 誘發하며, 糖尿病 患者에서의 高血糖이 lipid peroxidation과 連關性이 있다는 것이 여러 研究들에 의해 알려져 있고,<sup>48,49)</sup> 血液內로 放出된 脂質過酸化物質들이 血小板을 凝集시키거나 血管壁에 障礙를 일으키는 糖尿病性 血管病變의 病因 기전을 설명할 수 있는 한가지 요인으로 인식되고 있다. 유<sup>50)</sup>는 당뇨병환자에서 적혈구막의 lipid peroxidation이 연령에 따라 증가함을 보고 하였으며, 임<sup>51)</sup>은 인슐린비의존형 당뇨병 모델 쥐의 Pancreas에서 lipid peroxidation이 增加하였음을 報告하였다. 또한 Balashova<sup>52)</sup> 등은 糖尿病患者와 건강한 對照群으로 나누어 인슐린을 投與하여 血糖을 調節하면서 MDA를 測定한 結果 合併症이 있는 患者와 없는 患者 모두 인슐린 投與가 적혈구 MDA를 減少시킨다고 報告하였다.

그러나 脾臟細胞膜에 대한 lipid peroxidation은 本 實驗에서 正常群은  $4.40 \pm 0.28 \text{ nmol/g}$ , 對照群은  $4.55 \pm 0.2 \text{ nmol/g}$ 으로, 正常群에 비해 增加하는 傾向이 있었으나 有意性 있는 結果는

없었으며, 丹梔逍遙散 抽出液을 投與한 實驗群의 경우  $4.55 \pm 0.23 \text{ nmol/g}$ 으로 對照群에 비해 增加하여 有意性 있는 結果를 나타내지 못하였다

Thymus의 lipid peroxidation은 免疫作用을 弱화시켜  $T_3$ 가 superoxide radical( $O_2 \cdot$ ) 및 NADPH oxidase를 活性化하여 腫瘍을 誘發한다.

胸腺細胞膜에 대한 lipid peroxidation은 本 實驗에서 正常群은  $3.49 \pm 0.54 \text{ nmol/g}$ , 對照群은  $4.28 \pm 0.40 \text{ nmol/g}$ 으로 正常群에 비해 有意的인 增加를 나타내었으나( $P < 0.05$ ), 丹梔逍遙散 抽出液을 投與한 實驗群의 경우  $4.50 \pm 0.39 \text{ nmol/g}$ 으로 對照群에 비해 增加하여 有意的인 結果를 나타내지 못하였다.

Heart의 lipid peroxidation은 虛血性心疾患, 心筋梗塞, 心筋障礙 등을 誘發한다. 김<sup>53)</sup>은 재관류한 개의 心臟에서 hydroxyl radical( $\cdot OH$ ), superoxide radical( $O_2 \cdot$ )이 增加하여 過酸化脂質 生成을 增加시켰고, SOD나 catalase의 活性이 減少된다고 報告하였다.

그러나 心臟細胞膜에 대한 lipid peroxidation은 本 實驗에서 正常群은  $7.09 \pm 0.18 \text{ nmol/g}$ , 對照群은  $6.54 \pm 0.37 \text{ nmol/g}$ 으로, 正常群에 비해 有意性 있는 結果는 없었으며, 丹梔逍遙散 抽出液을 投與한 實驗群의 경우  $6.00 \pm 0.58 \text{ nmol/g}$ 으로 對照群에 비해 減少하였으나 有意性 있는 結果를 나타내지 못하였다.

以上の 結果에서 大部分의 對照群에서 拘束 스트레스시 lipid peroxidation이 增加하였으며, 특히 liver와 kidney에서 細胞膜 過酸化脂質 生成을 有意性 있게 抑制하였다. 이는 丹梔逍遙散이 SOD, catalase, glutathion等 抗酸化酵素와 類似하게 free radical의 生成을 抑制 또는 除去效果가 있음을 나타내는 것이라고 思料된다.

GOT·GPT는 주로 肝機能障礙, 肝炎, 閉鎖性 黃疸, 筋疾患, 溶血性 疾患에 有用한 指標인데, 持續的인 스트레스는 lipid peroxidation으로 인해 肝細胞에 損傷을 誘發하여 GOT·

GPT가 血中으로 流出되어 上昇한다.<sup>54,55)</sup>

拘束스트레스시 血清 GOT 含量變化에 미치는 影響은 正常群은  $124.6 \pm 1.5 \text{IU/l}$ , 對照群은  $134.5 \pm 3.6 \text{IU/l}$  으로 正常群에 비해 有意性있는 增加를 나타내었으나 ( $P < 0.05$ ), 丹梔逍遙散 抽出液을 投與한 實驗群의 경우  $128.5 \pm 3.1 \text{IU/l}$  으로 對照群에 비해 減少하였으나 有意性있는 結果를 나타내지 못하였다.

拘束스트레스시 血清 GPT 含量變化에 미치는 影響은 正常群은  $119.4 \pm 3.1 \text{IU/l}$ , 對照群은  $128.5 \pm 2.7 \text{IU/l}$  으로 正常群에 비해 有意性있는 增加를 나타내었으며 ( $P < 0.05$ ), 丹梔逍遙散 抽出液을 投與한 實驗群의 경우도  $121.1 \pm 3.2 \text{IU/l}$  으로 有意性있게 抑制시켰다 ( $P < 0.05$ ). 本 實驗에서도 스트레스시 GOT, GPT의 含量이 增加하였으며, 丹梔逍遙散이 增加된 GOT, GPT의 含量을 抑制함으로써 스트레스로 인한 肝機能損傷에 效果가 있을 것으로 思料된다.

腦의 神經傳達物質로서 catecholamine은 腦와 末梢神經系에 널리 分布하는 化學物質로 epinephrine, norepinephrine, dopamine같은 化學物質을 일컫으며, 運動이나 狹心症, 心筋梗塞, 出血, 低血糖, 無酸素症 등 各種 스트레스시 민감하게 반응하여 分泌된다.<sup>56)</sup>

Ccatecholamine 中 epinephrine은 대부분 延髓에 分布하며 視床下部, 橋, 腦室周圍, 中腦, 間腦, 脊髓에 分布한다.

Epinephrine은 아드레날린성 수용체와 直接 結合하여 交感神經系의 興奮作用을 일으켜 心臟, 血管, 內臟 平滑筋의 作用을 調節하며, 新陳代謝와 酸素 消費量을 增加시킨다. epinephrine은 心臟에서  $\beta_1$ 수용체를 興奮시켜 心筋收縮과 心搏動數를 增強시키고, 血管에서는  $\alpha$  수용체를 興奮시켜 血管을 收縮하여 血壓上昇을 誘發한다. 또한 胃 및 腸管壁에서  $\beta_2$ 수용체를 興奮시켜 平滑筋을 弛緩시키고, 연동운동을 抑制한다. epinephrine은 스트레스시 Cannon<sup>12)</sup>의 報告에 의하면 副腎髓質로부터 epinephrine의 分泌를 增加시킨다고 하였

으며, Elmadjian<sup>57)</sup>은 epinephrine의 分泌는 근심, 걱정시에 增加한다고 報告하였다. 또한 Frankenheuser<sup>58)</sup>는 epinephrine의 增加정도는 休息時보다 正常的 活動을 할 때 2倍로 分泌가 되며, 스트레스시는 休息時 보다 3-5倍 정도 增加된다고 報告되었다. 本 實驗에서는 brain의 epinephrine 含量變化를 測定하였는데 正常群은  $135.5 \pm 23.3 \text{ng/g}$ , 對照群은  $317.7 \pm 106.2 \text{ng/g}$ 으로 다른 報告와 같이 有意性있는 增加를 나타내었으나 ( $P < 0.05$ ), 丹梔逍遙散 抽出液을 投與한 實驗群의 경우  $238.7 \pm 66.3 \text{ng/g}$ 으로 對照群에 비해 減少하였으나 有意性있는 結果를 나타내지 못하였다 ( $P < 0.05$ ). Norepinephrine은 橋와 延髓의 皮개 안에 存在하며 淸반핵에 多量 含有되어 있다.

Norepinephrine은 epinephrine과 마찬가지로 아드레날린성 수용체와 直接 結合하여 交感神經系의 興奮作用을 일으키는데, 주로  $\alpha$ 수용체에 대하여 강력한 興奮作用을 일으킨다. 또한 norepinephrine은 心臟에 있는  $\beta_1$ 수용체에 作用하여, 收縮期·弛緩期血壓을 上昇시키고 末梢血管抵抗을 增加시킨다. Korf<sup>59)</sup>는 스트레스시 大腦皮質과 視床下部에서 norepinephrine의 交替率이 增加 함을 報告하였으며, Stone<sup>60)</sup>은 慢性 拘束스트레스가 前頭 大腦皮質, 中腦, 海馬에서 norepinephrine의 濃度를 增加시킨다고 報告하였으며, Tanaka<sup>61)</sup>는 拘束스트레스시 norepinephrine의 分泌가 250% 增加되었다고 報告하였으며, 金<sup>62)</sup>등도 스트레스시 視床下部, 海馬, 前頭葉皮質에서 norepinephrine의 濃度가 增加하였음을 報告하였다.

本 實驗에서는 brain의 norepinephrine 含量變化를 測定하였는데 正常群은  $101.9 \pm 22.5 \text{ng/g}$ , 對照群은  $136.4 \pm 24.2 \text{ng/g}$ 으로 正常群에 비해 增加하였으나 有意性있는 結果는 없었으며, 丹梔逍遙散 抽出液을 投與한 實驗群의 경우  $119.3 \pm 19.9 \text{ng/g}$ 으로 有意性 있는 結果를 나타내지 못하였다.

Dopamine은 norepinephrine의 近구물질로 腎臟과 中腦에 集中的으로 分布한다. Dopamine의



作用은 心臟의  $\alpha, \beta$  수용체에 作用하여 收縮力과 心搏動數를 增加시키며, 血管收縮을 일으킨다. dopamine의 過剩은 精神分裂症을, 過不足은 舞蹈病과 파킨슨 症候群을 誘發시키며 특히 파킨슨 症候群에서는 미상핵과 피각의 dopamine含量이 正常人의 50% 정도라고 한다. Barchass<sup>63</sup>의 報告에 의하면 스트레스시 中樞神經系에서 dopamine의 含量을 增加시킨다고 하였고, Fadda<sup>64</sup>는 反復스트레스시 前頭皮質과 視床下部에서 dopamine과 Serotonine의 交替率이 增加하였다고 報告되었다. 本 實驗에서는 brain의 dopamine含量變化를 測定하였는데, 正常群은  $440.9 \pm 88.3 \text{ng/g}$  對照群은  $1928.1 \pm 335.6 \text{ng/g}$ 으로 有意性있는 增加를 나타내었으며 ( $P < 0.05$ ), 丹梔逍遙散 抽出液을 投與한 實驗群의 경우  $1169.1 \pm 279.4 \text{ng/g}$ 으로 스트레스에 의한 dopamine含量增加를 有意性있게 ( $P < 0.05$ ) 抑制하였다. 이는 丹梔逍遙散이 神經傳達物質의 分泌를 調節하여 抗스트레스 效果를 나타내는 것으로 思料된다.

Serotonine (5-hydroxy tryptamine ; 5HT)은 中腦, 腦橋, 延髓에 있는 봉선핵에(raphe nucleus) 主로 存在한다. Serotonine(5HT)의 作用은 睡眠에 대한 抵抗을 減少시켜 睡眠을 誘導하며, 食慾調節에도 關與하여 食餌攝取를 減少시키고, 탄수화물食餌에 대한 選好度를 低下시킨다.<sup>65</sup> Serotonine이 少量 分泌될 경우 憂鬱症에 빠지고 多量 分泌되면 精神分裂症을 誘發한다. Buckingham<sup>66</sup>의 報告에 의하면 스트레스시 Serotonine의 分泌를 增加시켜 CRF의 分泌를 促進시킨다고 하였고, 金<sup>67</sup>도 慢性 스트레스시 Serotonine의 分泌가 增加하여 食慾減退를 誘發한다고 報告하였으며, Casacchia<sup>68</sup>는 慢性 精神分裂症 患者에게서 血清 Serotonine의 量이 增加함을 報告하였다.

本 實驗에서는 brain의 serotonine 含量變化를 測定하였는데, 正常群은  $67.1 \pm 9.6 \text{ng/g}$ , 對照群은  $114.7 \pm 5.4 \text{ng/g}$ 으로 正常群에 비해 有意性 있는 增加를 나타내었으며 ( $P < 0.05$ ), 實驗群의 경우  $97.7 \pm 10.5 \text{ng/g}$ 으로 스트레스에

의한 serotonine 含量增加를 有意性있게 ( $P < 0.05$ ) 抑制하였다. 이는 丹梔逍遙散이 神經傳達物質의 分泌를 調節하여 抗스트레스 效果를 나타내는 것으로 思料된다.

以上の 結果를 綜合해 보면 拘束스트레스시 體重과 主要 臟器무게가 減少하였으며, 主要 臟器중 liver, kidney, thymus 에서 lipid peroxidation이 增加하였고, 肝細胞를 損傷시켜 血清 GOT·GPT含量을 상승시켰다. 또한 腦에서는 epinephrine, dopamine, serotonine에서 含量 增加가 나타났다.

丹梔逍遙散의 抽出液을 投與한 實驗群에서는 spleen, kidney, pancreas, thymus, heart에서 臟器의 무게減少를 有意性 있게 抑制하였으며, liver와 kidney의 lipid peroxidation, 血清 GPT, 腦에서의 dopamine 및 serotonine 含量增加 抑制效果에서 有意性이 認定되어 丹梔逍遙散이 抗酸化, 抗스트레스效果가 있는 것으로 나타나 스트레스로 因한 心因性疾患의 豫防 및 治療劑로 應用될 수 있을 것으로 思料된다.

## V. 結 論

丹梔逍遙散의 抗 스트레스 效果를 알아보기 위해서 흰쥐를 固定시키는 方法으로 拘束스트레스를 賦與한 後 體重變化를 測定하고, 흰쥐의 腦와 主要 臟器를 摘出した 후 무게變化를 測定하였으며, 主要 臟器의 lipid peroxidation (liver, brain, kidney, spleen, testis, pancreas, thymus, heart) 과 腦의 catecholamine 및 serotonine 含量變化, 血清 GOT·GPT 含量變化를 觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 臟器무게의 變化에서는 對照群에서 대부분의 臟器에서 有意性 있게 減少하였고, 實驗群에서는 spleen, kidney, pancreas,

- thymus, heart에서 有意性 있게 무게 減少를 抑制하였다.
2. 肝臟에서의 lipid peroxidation은 對照群에서 有意性 있게 增加하였고, 實驗群에서는 有意性 있게 減少하였다.
  3. 腎臟에서의 lipid peroxidation은 對照群에서 有意性 있게 增加하였고, 實驗群에서는 有意性 있게 減少하였다.
  4. 血清 GTP의 含量은 對照群에서 有意性 있게 增加하였고, 實驗群에서는 有意性 있게 減少하였다.
  5. Dopamine의 含量은 對照群에서 有意性 있게 增加하였고, 實驗群에서는 有意性 있게 減少하였다.
  6. Serotonine의 含量은 對照群에서 有意性 있게 增加하였고, 實驗群에서는 有意性 있게 減少하였다.

## 參考文獻

- 1) 楊秉煥 : 스트레스의 개념, 정신건강연구, 한양대학교정신건강연구소10:1-9, 1991.
- 2) Harman, D : Free radical theory of aging : Role of free radicals in the organization and evolution of life, aging and disease processes. Alan R. Liss. Inc., New York, pp3-49, 1986.
- 3) 문충모 : 스트레스에關한 文獻的 考察, 東醫神經精神科學會誌, 2(1): 38-50, 1991.
- 4) 柳熙英 : 정동 Stressor(칠정)가 오장기능에 미치는 영향, 동의신경정신과학회지, pp. 49-60, 1990.
- 5) 金鐘佑 : STRESS의 韓醫學的 理解, 동의신경정신과학회지 4(1): 19-26, 1993.
- 6) 黃義完, 金知赫 : 동의정신의학, 서울, 現代醫學書籍社, pp. 99-109, 651-657, p.626, 783, 1989.
- 7) 陳師文 外 : 太平惠民和劑局方 (四庫全書, 第 743冊), 서울, 麗江出版社, p. 653, 1989.
- 8) 申載鏞 編著 : 方藥合編解說, 서울, 新光文化社, pp. 193-194, 1989.
- 9) 尹用甲 : 東醫方劑와 處方解說, 서울, 醫聖堂, p. 411, 1998.
- 10) 金点洙 : 加味逍遙散의 抗스트레스效果에 對한 實驗的研究, 경희대학교 대학원, 1989.
- 11) 金貞烈 : 스트레스에 의한 白鼠血清中 glucose 및 酵素에 對한 加味逍遙散의 效果, 경희대학교 대학원, 1984.
- 12) Cannon, WB.: The wisdom of the body, New York, W.W.Norton&Company Inc., pp. 19-40, 1963.
- 13) Selye, H : The alarm reaction. Canada. Med. Ass. J., 34:706-713, 1936.
- 14) 金相孝 : 東醫神經精神科學, 서울, 杏林出版, pp. 258-266, 1989.
- 15) 신경정신의학회 : 정신장애의 진단 및 통계편람 제4판, 서울, 하나의학사, pp. 560-564, 1995.
- 16) 吉洵植 : 자율신경계, 서울, 高文社 p. 46, 82, 1995.
- 17) 楊秉煥 : 스트레스와 정신신경내분비학, 정신건강연구, 한양대학교 정신건강연구소, 3: 81-89, 1985.
- 18) 조수철 : 시상하부-뇌하수체-부신계와 정신장애와의 관계, 서울대학교 정신의학보 7(1): 2-11, 1983.
- 19) 金成浩·李相龍 : 清肝逍遙散의 抗스트레스 效果에 對한 實驗的 研究, 東醫神經精神科學會誌, 6(1):61-70, 1995.
- 20) 이홍식 : 스트레스 프리웨이, 서울, 열음사, pp. 20-80, 1994.
- 21) 陳太義 編 : 黃帝內經素問譯解, 台中, 中國醫藥學院, pp. 50-52, p. 24, 255, 304, 492, 1989.
- 22) 陳言 : 陳無擇三因方, 台聯, 國風出版社, 2卷 pp. 6-8, 1989.

- 23) 陳太義 編 : 黃帝內經靈樞 譯解, 台中, 中國醫藥學院, P. 85, 468 1989.
- 24) 張 璐 著 : 張氏類經, 上海, 上海科學技術出版社, pp. 308-309, 1990.
- 25) 宋点植 : Stressor에 따른 身體生理反應에 對한 東醫學的 考察, 대한한의학회지4(2): 43-47, 1983.
- 26) 朴淑英 : 脾胃와 七情에 관한 文獻的 考察(東西醫學의 比較), 대한한의학회지 13(1): 141-151, 1992.
- 27) 黃文東 : 實用中醫內科學, 上海, 上海科學技術出版社, pp. 432 - 438, 1986.
- 28) 陳貴延, 楊思澍 : 實用中西醫結合 診斷治療學, 서울, 一中社 pp. 864-869, 1992.
- 29) 張介賓 : 景岳全書(上), 서울, 翰成社, P. 279, 1983.
- 30) 薛 己 : 內科摘要, 北京, 人民衛生出版社, P. 60, 1983.
- 31) 許 浚 : 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, P. 110, 422, 626, 1981.
- 32) 黃義完 : 心身症, 서울, 杏林出版, pp. 21-29, 33-34, 43-49, P. 164, 1985.
- 33) 李尙仁·安德均 : 한약임상응용, 서울, 성보사, p. 47, 53, 64, 92, 109, 151, 320, 324, 358, 361, 1990.
- 34) 本草學教室 共編 : 本草學, 서울, 영림사, p. 136, 142, 149, 167, 193, 302, 536, 540, 578, 581, 1991.
- 35) Nagai R, Chiu C, Yamaoki K, Ohuchi Y : Evaluation of methods for estimating infarct size by myosin LC2 : comparison with cardiac enzymes, Am J Physiol 245: H413-H419, 1983.
- 36) Nakamura Y, Gindhart TD, Winterstein D: Early superoxide dismutase-sensitive event promotes neoplastic transformation in mouse epidermal JB6 cells, carcinogenesis 9:203-207, 1988.
- 37) Cand, F. and Verdetti, J : Superoxide dismutase, glutathion peroxidase, catalase, and lipid peroxidation in the major organs of the aging rats Chemical Biology and Medicine, 7, pp. 59-63, 1989.
- 38) Liu, J., Wang, X., and Mori, A.: Immobilization stress-induced anti oxidant defense changes in rat plasma : effect of treatment with reduced glutathione. Int. J. Biochem. 26, 511-517, 1994.
- 39) Olanow, C.W. : An introduction to the freeradical hypothesis in Parkinson's disease. Ann. Neurol. 32, S2-S3, 1992.
- 40) Hasegawa, T. Anti-stress effect of beta-carotene. Ann. N.Y. Acad. Sci. 691, 281-283, 1993.
- 41) 권명자 : 흰쥐의 간 및 혈액의 산화계에 미치는 외인성 과산화지질의 영향, 부산대학교 대학원, 1994.
- 42) 김진수 : Alzheimer's disease의 신경학적 변화에 관한 고찰, 대한신경과학회지3(1): 10, June 1985.
- 43) Bracco F, Scarpa M, Rigo A, Battistin L: Determination of superoxide dismutase activity by the polarographic method of catalytic currents in the cerebrospinal fluid of aging brain and neurologic degenerative diseases, Proc Soc Exp Biol Med 196:36-41, 1991.
- 44) Liu, J., Wang, X., Shigenara, M.K., Yeo, H.C., Mori, A., Ames, B.N. Immobilization stress causes oxidative damage to lipid, protein, and DNA in the brain of rats. FASEB J. 10, 1532-1538, 1996.
- 45) 권학수 : Alzheimer 병에서 혈장 및 적혈구 superoxide dismutase-1의 활성도, 계명대학교 대학원, 1990.
- 46) 이승구 : 염화제2수은이 흰쥐 신장에서의 지질과산화와 catalase 활성도에 미치는 영향, 漢陽醫大學術志, 14(2): 481-487, 1994.
- 47) 최동호 : 흰쥐 신장에서 지질과산화에 대

- 한 cisplatin의 영향, 카톨릭大學 醫學部 論文集 46(1): 21-29, 1993.
- 48) Yoshida M, Sawa J, Hozumi T, Mimoto H, Ishida Y, Kazumi T, Doi K, Bada S: Effects of long-term high-fiber diet on macrovascular changes and lipid and glucose levels in STZ-induced diabetic SD rats. *Diabetes Research and Clinical Practice* 13:147-152, 1991.
- 49) Wautier JL, Paton RC, Wautier MP, Pintigny D, Abadie E, Passa P, Caen JP: Increased adhesion of erythrocytes to endothelial cells in diabetes melitus and its relation to vascular complications. *N Engl J Med* 305:237-242, 1981.
- 50) 유형준 : 당뇨병환자의 적혈구막 지질과 산화에 미치는 加齡의 영향, 대한내분비학회지, 8(3): 281-285, 1993.
- 51) 임은영 : 당뇨모델쥐의 간과 췌장에서 타우린이 지질과산화물생성과 글루타티온 의존성 효소의 활성에 미치는 영향, 한국영양식량학회지 24(2): 195-201, 1995.
- 52) Balashova TS, Golega EN, Balabolkin MI : Effect of biosynthetic insulin on lipid peroxidation in erythrocyte membranes in patients with type I diabetes mellitus, *Probl•Endokrinol MOsk* 40(3):12-15, 1994.
- 53) 김철호 : 실험적 심근경색 model에서 superoxide dismutase와 catalase투여가 심근경색 부위와 심근장애에 미치는 영향, 서울대학교 대학원, 1990.
- 54) 대한병리학회 : 병리학, 서울, 고문사, pp. 37-42, 754-757, 1994.
- 55) 이귀녕 : 임상병리파일, 서울, 의학문화사, pp.138-139, 279-282, 1993.
- 56) 金相泰 : 視床下部ホルモン과 神經傳達物質, 서울대학교정신의학보7(9): 285-295, 1983.
- 57) Elmadjian, F., Hope, JM., and Lamson ET. :Excretion of epinephrine, and norepinephrine in various emotional states, *J. Clin. Endocrinol.*, 17:608, 1957.
- 58) Frankenheuser : Behavior and circulation catecholamines, *Brain Res.*, 31:241, 1971.
- 59) Korf, J, Aghajanian, G.K., and Roth, R.H.: Increased turnover of norepinephrine in the rat cerebral cortex during stress : role of locuscoeruleus, *Neuropharmacology*, 12:933-938, 1973.
- 60) Stone, E.A., Freeman, L.S. and Morgano, L.E.:Brain and adrenal tyrosine hydroxylase acticity after chronic foot shock stress, *Pharmac Biochem, Behav.*, 9:551-553, 1978
- 61) Tanaka, T., Yokoo, H., Mizoguchi, K., Yoshida, M., and Tanaka, M. : Noradrenaline Release in the rat amygrada is increased by stress: studies with intracerebral microdialysis. *Brain Res.*, 544: 174-176, 1991.
- 62) 金知昱 : 補血安神湯이 拘束스트레스 환경의 腦部位別 Catecholamines含量에 미치는 影響, 경희대학교 대학원, 1993.
- 63) Barchass, J.D., and Freedman, D.X. : Brain amines : Response to physiological stress, *Biochem. Pharmacol.*, 12:1232-1235, 1963.
- 64) Fadda, F., Argiolas, A. Melis,M.R., Tissari, A.H.,Onali,P.L., and Gessa, G.L : Stress-inducedincreasein3,4-dihydroxyphenylacetic acid levels in the cerebral cortex and in nucleus accumbens : reversal by diazepam. *Life Sci.*, 25:2219-2224, 1978.
- 65) 閔獻基 : 臨床內分泌學, 서울, 高麗醫學, pp. 295-296, 338-345, 1990.
- 66) Buckingham, J.C. and Hodges, J.R. : hypothalamic receptors influencing the secretion of corticotrophin releasing hormone in the rat. *J. Physiol.* 290: 421-431, 1979.

- 67) 金銀美 : Stress를 받은 쥐의 뇌에서 serotonin 이용에 관한 연구, 서울대학교 대학원, 1993.
- 68) Casacchia M, Casati C, Fazio C : P-chlorophenylalanine in Schizophrenia, *Biopsychiatry* 10:109-110, 1975.

## ABSTRACT

### The Experimental Studies on the Anti-Stress Effects of *Danchisoyosan*(丹梔逍遙散)

Shim, Mun Ki. Park, Se Ki Kim, Dong Woo. Han, Yang Hee. Chun,  
Chan Yong, Park, Chong Hyeong

Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine  
Kyungwon University

This study was aimed to evaluate the anti-stress effect of danchisoyosan on the rats stressed by immobilization.

The experimental animals were immobilized in the stress box(5×5×20cm) for 12 hours in a day during 3 days, and administered 500mg/5ml/g of Danchisoyosan extract for 14 days before stress. There were measured the change of body weight and organ weight under immobilized-stress.

The norepinephrine, epinephrine, dopamine, serotonin contents were measured by HPLC method in rat brain. There were measured the GOT, GPT contents in serum and tissue lipid peroxidation in the brain, liver, spleen, adrenal gland, pancreas, testes, thymus, heart.

The following results were obtained:

1. The change of organ weight was significantly lower in control than normal group. Sample group inhibited decreased weight from stress comparing to control group.
2. Lipid peroxidation in the liver was significantly higher in control than normal group. Sample group shows significant decrease comparing to control group.

3. Lipid peroxidation in the kidney was significantly higher in control than normal group.  
Sample group shows significant decrease comparing to control group.

4. GPT contents in serum was significantly higher in control than normal group. Sample group shows significant decrease comparing to control group.

5. Dopamine contents in the brain was significantly higher in control than normal group.  
Sample group shows significant decrease comparing to control group.

6. Serotonine contents in the brain was significantly higher in control than normal group.  
Sample group shows significant decrease comparing to control group.

---

Key word: Danchisoyosan immobilized -stress Lipid peroxidation GOT GPT serotonine dopamine