

逍遙散과 淸肝逍遙散이 스트레스 생쥐의 腦部位別 Monoamines 含量에 미치는 影響

경산대학교 한의과대학 신경정신과학교실

이정호 · 정대규

I. 緒 論

複雜多樣한 社會生活와 急激한 環境變化 속에서 살고 있는 現代人들은 날로 增加하는 各種 스트레스로 인한 疾病에 威脅을 받고 있다.

스트레스란 새로운 或은 威脅인 狀況에 대한 感情的 및 生物學的 反應을 記述하기 위해서 Hans Selye⁸⁵⁾에 의해 널리 醫學에 導入된 概念으로 身體에 加해진 各種 有害刺戟에 의해서 體內에 생긴 傷害와 防衛反應의 總和로 定義되어진다^{25,34)}. 스트레스에 대한 生體反應은 주로 腦下 垂體-副腎을 軸으로 하여 이루어지는데, 環境 條件의 變化에 대하여 生體가 生理的 安定을 維持하기 위하여 行하는 調節 作用의 一環으로 內分泌係와 自律神經系를 통한 諸變化로 인해 일어난다^{19,37,85)}. 이러한 스트레스 자극에 緊迫하게 適應하기 위해 分泌되는 神經傳達物質 中大腦에 存在하며 두드러지게 作用하는 物質이 monoamines이다^{7,10,41)}.

韓醫學에서는 精神的인 生體反應인 七情이나 外界의 變化인 六氣가 하나의 刺戟因子로 作用하는 것에 대한 反應으로서 나타나는 現象을 氣의 變化로 觀察하고 있다. 이들 刺戟要因은 身體에 대하여 氣虛, 氣鬱, 血虛, 精損, 五臟의 虛實, 痰飲 或은 火 等の 病的 要因을 提供하게 되고 이로 인해 諸般 病態의 變化가 惹起되어 그 原因에 따라 七氣, 九氣, 中氣, 氣痛, 氣逆 등으로 나타나며 이러한 證候를 하나의 스트레스 現象이라 보고 있다^{2,18,19)}.

스트레스와 monoamines에 대한 韓醫學의 研究들은 韓藥劑의 投與에 따른 抗스트레스 效果에 대한 報告가 主流

를 이루는데, 스트레스가 生體에 대하여 미치는 影響을 各其 區分하여 金 等^{23,26,31,33,40,44,47,50)}은 尿中 catecholamine 含量을, 趙 等^{22,28,32,36,46,48)}은 血中 catecholamine 含量을 測定하였으며, 金 等^{29,30,35,43,49,51)}은 腦 catecholamine 含量을 指標로 立證하여 各各의 抗스트레스 效果를 報告하였다. 그러나 上記의 實驗들은 스트레스 刺戟으로 인해 誘發된 持續的인 感情的 緊張狀態 解消에 대한 報告가 大部分이며 스트레스 豫防效果에 대한 報告는 거의 없었다.

逍遙散은 宋代 陳⁵⁶⁾의 太平惠民和劑局方에 最初로 收錄된 處方으로 肝脾血虛, 肝氣鬱結로 인한 諸症狀을 治療하며, 淸肝逍遙散은 金³⁾의 晴崗醫鑑에 收錄된 處方으로 逍遙散에 理氣, 解鬱, 瀉火의 藥物을 加하여 肝膽火鬱로 發生하는 諸神經症狀에 廣範圍하게 應用되고 있는 處方이다.

이에 著者는 逍遙散과 淸肝逍遙散이 스트레스로 誘發되는 不安, 心悸, 怔忡, 躁鬱, 恐怖 等の 症狀의 豫防 및 治療에 效果가 있을 것으로 생각되어 생쥐에게 逍遙散을 抽出物과 淸肝逍遙散을 抽出物을 나누어 豫防의 投與 하고 4℃ 寒冷狀態의 물에서 游泳스트레스를 加한 後 腦部位別 monoamines의 含量 變化를 High Performance Liquid Chromatography (HPLC)로 測定한 結果 有意한 成績을 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實 驗

1. 材料 및 動物

1) 材料

實驗에 사용된 藥材는 慶山大學校 附屬韓方病院에서 買入 精選한 後 使用하였으며 處方은 東醫寶鑑²¹⁾, 方藥合編²⁰⁾, 醫學入門⁵⁶⁾에 記載된 逍遙散과 晴崗醫鑑³⁾에 收錄된 淸肝逍遙散으로 內容과 1貼 分量은 다음과 같다.

① 逍遙散

白芍藥	<i>Paeoniae Radix</i>	4.0g
柴胡	<i>Bupleuri Radix</i>	4.0g
白朮	<i>Atractylodis Macrocephalae Rhizoma</i>	4.0g
麥門冬	<i>Asparagi Radix</i>	4.0g
當歸	<i>Angelicae sinensis Radix</i>	4.0g
白茯苓	<i>Hoelen</i>	4.0g
薄荷	<i>Menthae Folium</i>	2.0g
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	2.0g
生薑	<i>Zingiberis Rhizoma</i>	6.0g

Total amount 34.0g

② 淸肝逍遙散

香附子	<i>Cyperi Rhizoma</i>	10.0g
白芍藥	<i>Paeoniae Radix</i>	6.0g
白朮	<i>Atractylodis Macrocephalae Rhizoma</i>	6.0g
麥門冬	<i>Asparagi Radix</i>	4.0g
柴胡	<i>Bupleuri Radix</i>	4.0g
青皮	<i>Aurantii Immatri Pericarpium</i>	4.0g
當歸	<i>Angelicae sinensis Radix</i>	4.0g
白茯苓	<i>Hoelen</i>	4.0g
山梔子(炒)	<i>Gardeniae Fructus</i>	2.0g
薄荷	<i>Menthae Folium</i>	2.0g
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	2.0g
生薑	<i>Zingiberis Rhizoma</i>	6.0g

Total amount 54.0g

2) 動物

實驗動物은 무게 20g 의 生後 4-5周된 ICR계 생쥐를 大韓實驗動物센터에서 供給받아 environment controlled rearing system(DJ1617, 한국)에서 固形飼料(제일제당사)와 물을 充分히 供給하면서 實驗室 環境에서 2週間 適應

시킨 後 實驗에 利用하였다.

2. 方法

1) 檢液의 製劑 및 投與

逍遙散 9貼 分量인 306g과 淸肝逍遙散 6貼 分量인 324g을 還流冷却器가 附着된 round flask에 넣고 蒸溜水 2,000ml를 넣어 약 4時間동안 加熱한 다음 濾過布로 濾過한 餘液을 rotary evaporator로 減壓 壓縮한 다음 deep freezer에서 凍結시켰다. 凍結된 檢液을 freeze dryer에서 22時間 凍結乾燥하여 逍遙散과 淸肝逍遙散물抽出物을 各 各 49g과 48g을 얻었다.

檢液의 投與는 생쥐 體重 10g當 逍遙散과 淸肝逍遙散 물추출물 各各 4.0mg을 蒸溜水 1cc에 녹여 1日 1回 스트레스 賦與前 一週日間 같은 時間에 經口投與하였으며, 對照群은 같은 量의 生理食鹽水를 經口投與하였다.

2) 스트레스 賦與와 腦의 部位別 分離

생쥐를 正常群(Normal), 對照群(Control) 및 實驗群으로 나누고 實驗群은 다시 逍遙散물抽出物投與群(SYS)과 淸肝逍遙散물抽出物投與群(CGS)으로 나누었다. 對照群과 實驗群은 높이 30cm, 직경 20cm되는 6개의 圓筒形의 容器에 물과 얼음을 넣어 4°C가 되게 한 다음 mouse를 各各 3分동안 強制로 水泳을 시킨후 15分 後에 實驗動物을 斷頭臺로 斷頭하여 各各의 腦組織을 摘出하였다.

摘出した 腦는 brain maps³⁰⁾를 參考하여 腦를 前方에서 1mm 두께의 冠狀切片을 만든 후 前頭大腦皮質, 線條體, 視床下部 및 海馬部位로 分離하여 各各 화학친청으로 무게를 測定한 다음 -83°C되는 deep freezer에 넣어 保管하였다. 摘出した 腦組織은 分析時까지 5日 以內에 施行하였다.

3) 腦組織 試料의 前處理 方法

分離한 腦組織은 perchloric acid溶液 600μl(0.17M perchloric acid 510μl+2μ M DHBA 90μl)에 넣어 sonicator로 均質化하고 4°C에서 10分간 放置한 後 4°C, 11,000rpm으로 30分間 遠心分離하여 상청액을 採取하여 상청액을 millipore filter(0.2μm)로 濾過하여 HPLC 注入用 試料로

使用하였다.

4) Monoamines 定量 方法^{73,89)}

Monoamine 定量은 DHBA에 의한 internal standard 方法을 使用하였으며, 測定된 數値를 ng/g으로 計算하여 資料로 使用하였다. monoamine 量을 標準化하기 위하여 perchloric acid 溶液 600 μ l (0.17M perchloric acid 510 μ l + 2 μ M DHBA 90 μ l)에 norepinephrine (Sigma H-8876, USA), dopamine (Sigma H-8502, USA), serotonin (Sigma H-7752, USA)를 各各 1ng씩 넣어 standard로 使用하였고, 특히 DHBA는 internal standard로 使用하였다.

HPLC의 分析을 위한 試藥으로는 Sodium phosphate monobasic (NaH₂PO₄), Sodium 1-Octanesulphonate (SOS), Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)는 特級 試藥으로 使用하였고, Acetonitrile (CH₃CN)은 HPLC用 (Mer-bck Co.)으로 使用하였으며, 물은 3次 蒸溜水를 使用하였다. 組織內에서의 monoamine 抽出用 試藥으로는 perchloric acid (PCA)를 使用하였다.

5) 分析條件

腦組織 中의 monoamine 含量을 測定하기 위한 HPLC의 條件은 Table 1과 같다.

Table 1. Analytical Condition for Brain Monoamine Contents in Mice

Item	Condition
Pump	Model 2350 Pump (ISCO, U.S.A.)
Detector	Model 460 Electrochemical Detector (WATERS, U.S.A.)
Column	μ -Bondapak C ₁₈ Column (WATERS, U.S.A.)
Integrator	HP 3395 (Hewlett Packard, U.S.A.)
Mobilephase	0.02M sodium phosphate - 0.0003M EDTA - 0.0008M octane sulfonic acid - 9.5% acetonitrile (PH 3.6)
Flow rate	0.8 ml/min
Sample volume	10 μ l
Chart speed	0.35 cm/min

III. 實驗成績

1. 標準液의 chromatogram

Catecholamines의 量을 標準化하기 위해 perchloric acid 溶液 600 μ l (0.17M perchloric acid 510 μ l + 2 μ M DHBA 90 μ l)에 norepinephrine, dopamine 및 serotonin을 各各 1ng씩 넣어 標準液의 chromatogram을 그린 結果 各各의 retention time은 norepinephrine이 약 5.6分, dopamine이 약 8.3分 serotonin이 약 16.5分이었다.

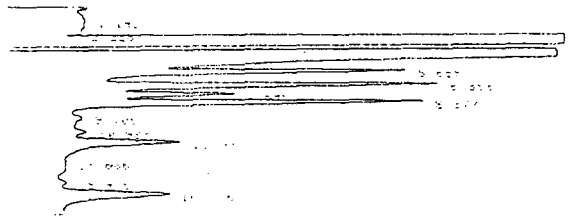


Fig. 1. HPLC chromatogram of monoamine standards

2. 前頭大腦皮質內 monoamines 含量의 變化

前頭大腦皮質에서 norepinephrine 含量을 測定한 結果 正常群은 491.6 \pm 41.1ng/g brain tissue이었고, 對照群은 257.5 \pm 50.8ng/g brain tissue이었다. 逍遙散 抽出物 投與 群에서는 370.8 \pm 26.9ng/g brain tissue로 對照群보다 增加되었으며, 淸肝逍遙散 抽出物 投與 群에서는 417.9 \pm 32.2ng/g brain tissue로 對照群에 比하여 有意한 增加를 나타내었다.

前頭大腦皮質에서 dopamine의 含量을 測定한 結果 正常群은 233.0 \pm 26.6ng/g brain tissue이었고, 對照群은 116.3 \pm 5.9ng/g brain tissue이었다. 逍遙散 抽出物 投與 群에서는 dopamine의 含量이 181.7 \pm 26.4ng/g brain tissue로 對照群보다 增加하였으며, 淸肝逍遙散 抽出物 投與 群에서는 226.7 \pm 31.8 ng/g brain tissue로 對照群에 比하여

有意性있는 増加를 나타내었다.

前頭大腦皮質에서 serotonin의 含量을 測定한 結果 正常群은 917.2 ± 20.3 ng/g brain tissue이었고, 對照群은 677.8 ± 79.1 ng/g brain tissue이었다. 逍遙散물抽出物投與群의 serotonin의 含量은 860.1 ± 62.3 ng/g brain tissue로 對照群보다 増加를 나타내었으며, 淸肝逍遙散물抽出物投與群은 875.2 ± 48.4 ng/g brain tissue로 對照群에 比하여 増加하였으나 有意性은 없었다(Table II, Fig. 2, 3, 4).

Table II. Effects of the Soyosan and Chyengansoyosan on the Monoamines Contents in Frontal Cortex of cold swimming - stressed Mice (ng/g wet brain tissue)

Group	Norepinephrine	Dopamine	Serotonin
Normal	491.6 ± 41.1^a	233.0 ± 26.6	917.2 ± 20.3
Control	257.5 ± 50.8	116.3 ± 5.9	677.8 ± 79.1
SYS	370.8 ± 26.9	181.7 ± 26.4	860.1 ± 62.3
CGS	$417.9 \pm 32.2^*$	$226.7 \pm 31.8^*$	875.2 ± 48.4

a) : Mean \pm Standard Error

Normal : Unstressed group

Control : Stressed by cold swimming for 3 minutes

CYS : Administration of Soyosan for 7 days and cold swimming stress for 3 minutes

CGS : Administration of Chyengansoyosan for 7 days and cold swimming stress for 3 minutes

* : Statistical significance compared with control data

(* ; $P < 0.05$)

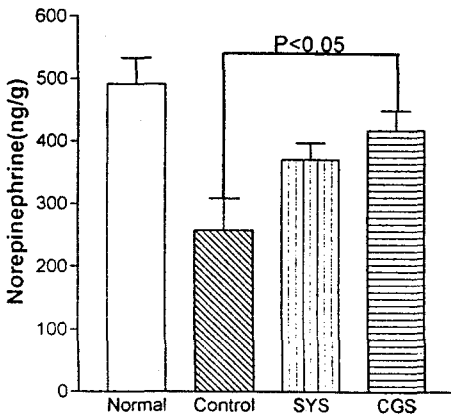


Fig. 2. Change of soyosan and chyengansoyosan on the norepinephrine contents in the frontal cortex of cold swimming - stressed mice

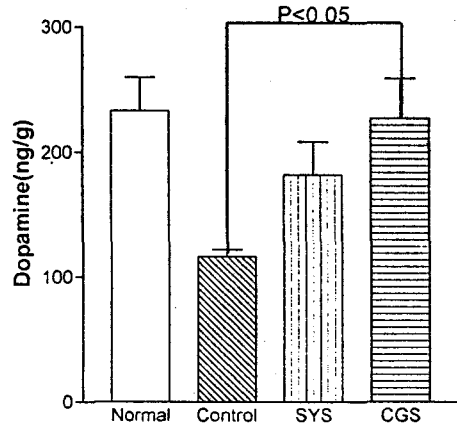


Fig. 3. Change of soyosan and chyengansoyosan on dopamine contents in the frontal cortex of cold swimming - stressed mice

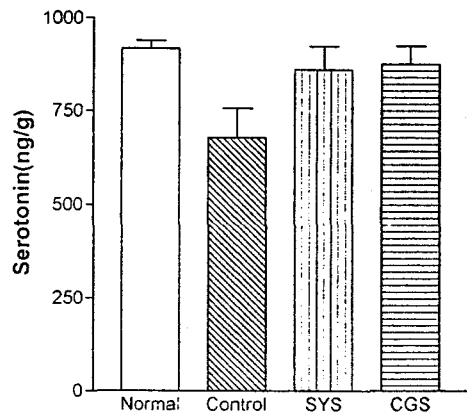


Fig. 4. Change of soyosan and chyengansoyosan on serotonin contents in the frontal cortex of cold swimming - stressed mice

3. 視床下部內 monoamines 含量의 變化

視床下部에서 norepinephrine 含量을 測定한 結果 正常群은 764.2 ± 23.9 ng/g brain tissue이었고, 對照群은 538.7 ± 45.3 ng/g brain tissue이었다. 逍遙散물抽出物投與群에서는 707.4 ± 51.0 ng/g brain tissue로 對照群에 比해 有意性 있는 増加를 하였으며, 淸肝逍遙散물抽出物投與群에서는

623.1±46.6ng/g brain tissue로 對照群보다 增加하였으나 有意性은 없었다.

視床下部에서 dopamine의 含量을 測定한 結果 正常群은 518.4±55.7 ng/g brain tissue이었고, 對照群은 259.8±35.7ng/g brain tissue이었다. 逍遙散물抽出物投與群에서 dopamine의 含量은 321.1±61.4ng/g brain tissue로 對照群보다 增加하였으며, 淸肝逍遙散물抽出物投與群에서 dopamine의 含量은 366.8±24.7ng/g brain tissue로 對照群에 비해 有意性있는 增加를 나타내었다.

視床下部에서 serotonin의 含量을 測定한 結果 正常群에서 1467±69.5ng/g brain tissue이었고, 對照群에서 804.0±46.3ng/g brain tissue이었다. 逍遙散물抽出物投與群에서 serotonin의 含量은 941.1±76.1ng/g brain tissue로 對照群에 비해 增加하였으나 有意性은 없었으며, 淸肝逍遙散물抽出物投與群에서 serotonin의 含量은 617.1±40.6ng/g brain tissue로 對照群보다 減少를 나타내었다 (Table III, Fig. 5, 6, 7).

Table III. Effects of the Soyosan and Chyengansoyosan on the Monoamines Contents in Hypothalamus of cold swimming - stressed Mice (ng/g wet brain tissue)

Group	Norepinephrine	Dopamine	Serotonin
Normal	764.2±23.9	518.4±55.7	1467±69.5
Control	538.7±45.3	259.8±35.7	804.4±46.3
SYS	707.4±51.0*	321.1±61.4	941.1±76.1
CGS	623.1±46.6	366.8±24.7*	617.1±40.6

a) : Mean ± Standard Error

Normal : Unstressed group

Control : Stressed by cold swimming for 3 minutes

CYS : Administration of Soyosan for 7 days and cold swimming stress for 3 minutes

CGS : Administration of Chyengansoyosan for 7 days and cold swimming stress for 3 minutes

* : Statistical significance compared with control data

(* ; P<0.05)

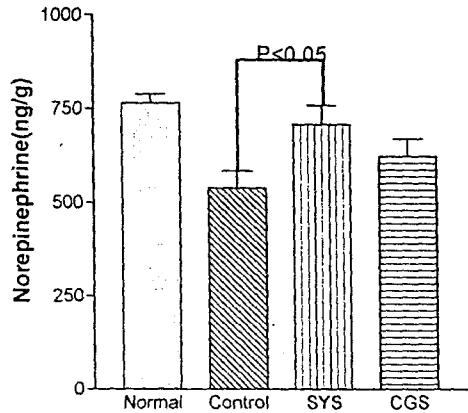


Fig. 5. Change of soyosan and chyengansoyosan on the norepinephrine contents in the hypothalamus of cold swimming - stressed mice

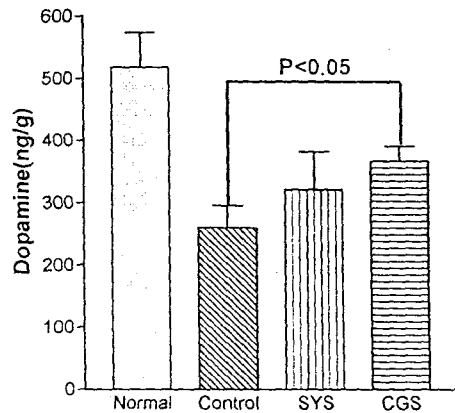


Fig. 6. Change of soyosan and chyengansoyosan on dopamine contents in the hypothalamus of cold swimming - stressed mice

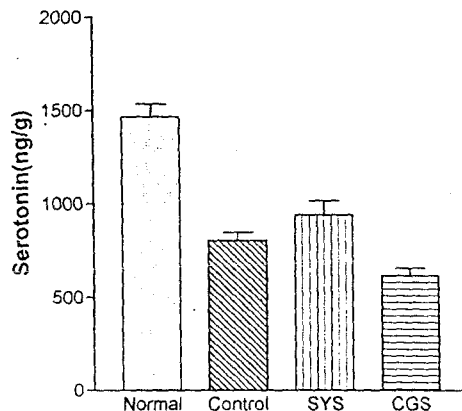


Fig. 7. Change of soyosan and chyengansoyosan on serotonin contents in the hypothalamus of cold swimming - stressed mice

4. 線條體內 monoamines 含量的 變化

線條體에서 norepinephrine 含量을 測定한 結果 正常群은 225.6±18.9 ng/g brain tissue 이었고, 對照群은 376.4±16.4ng/g brain tissue 이었다. 逍遙散물抽出物投與群에서는 195.9±27.2ng/g brain tissue로 對照群에 比하여 매우 有意性 있는 減少를 보였으며, 淸肝逍遙散물抽出物投與群에서 231.0±56.9ng/g brain tissue로 對照群보다 有意性 있는 減少를 나타내었다.

線條體에서 dopamine의 含量을 測定한 結果 正常群에서 5707±279.9ng/g brain tissue 이었고, 對照群에서 2627±185.1ng/g brain tissue 이었다. 逍遙散물抽出物投與群에서 dopamine의 含量은 3390±332.5ng/g brain tissue로 對照群보다 增加하였으며, 淸肝逍遙散물抽出物投與群에서 dopamine의 含量은 2965±285.8ng/g brain tissue로 對照群에 比하여 增加는 하였으나 有意性은 없었다.

線條體에서 serotonin의 含量을 測定한 結果 正常群에서 782.4±22.4ng/g brain tissue 이었고, 對照群에서 480.2±57.1ng/g brain tissue 이었다. 逍遙散물抽出物投與群에서 serotonin의 含量은 673.0±31.1ng/g brain tissue로 對照群에 比하여 有意性 있는 增加를 나타내었으며, 淸肝逍遙散물抽出物投與群에서 serotonin의 含量은 571.1±31.9ng/g brain tissue로 對照群보다 增加하였으나 有意性은 없었다 (Table IV, Fig. 8, 9, 10).

Table IV. Effects of the Soyosan and Chyengansoyosan on the Monoamines Contents in Striatum of cold swimming - stressed Mice (ng/g wet brain tissue)

Group	Norepinephrine	Dopamine	Serotonin
Normal	225.6±18.9	5707±279.9	782.4±22.4
Control	376.4±16.4	2627±185.1	480.2±57.1
SYS	195.9±27.2****	3390±332.5	673.0±31.1*
CGS	231.0±56.9*	2965±285.8	571.1±31.9

a) : Mean ± Standard Error

Normal : Unstressed group

Control : Stressed by cold swimming for 3 minutes

CYS : Administration of Soyosan for 7 days and cold swimming stress for 3 minutes

CGS : Administration of Chyengansoyosan for 7 days and cold swimming stress for 3 minutes

* : Statistical significance compared with control data

(* : P<0.05, **** ; P<0.001)

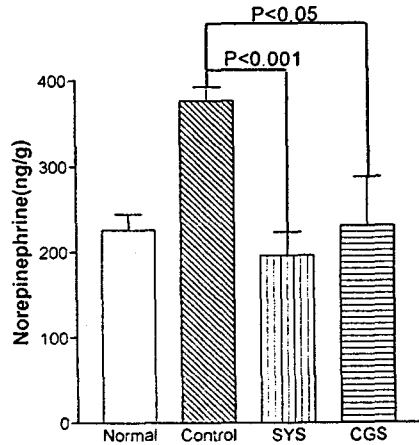


Fig. 8. Change of soyosan and chyengansoyosan on the norepinephrine contents in the striatum of cold swimming - stressed mice

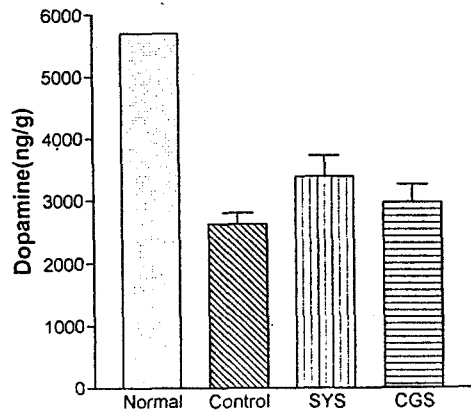


Fig. 9. Change of soyosan and chyengansoyosan on dopamine contents in the striatum of cold swimming - stressed mice

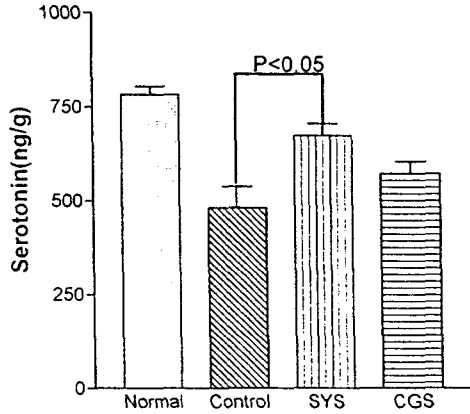


Fig. 10. Change of soyosan and chyengansoyosan on serotonin contents in the striatum of cold swimming - stressed mice

5. 海馬內 monoamines 含量의 變化

海馬에서 norepinephrine 含量을 測定한 結果 正常群은 $185.5 \pm 17.7 \text{ ng/g}$ brain tissue 이었고, 對照群은 $450.2 \pm 48.1 \text{ ng/g}$ brain tissue 이었다. 逍遙散물抽出物投與群에서는 $254.9 \pm 24.3 \text{ ng/g}$ brain tissue 로 對照群보다 매우 有意性 있는 減少를 보였으며, 淸肝逍遙散물抽出物投與群에서 $293.7 \pm 26.0 \text{ ng/g}$ brain tissue 로 對照群에 比하여 有意性 있는 增加를 나타내었다.

海馬에서 dopamine의 含量을 測定한 結果 正常群에서 $288.8 \pm 18.8 \text{ ng/g}$ brain tissue 이었고, 對照群에서 $214.3 \pm 14.8 \text{ ng/g}$ brain tissue 이었다. 逍遙散물抽出物投與群에서 dopamine의 含量은 $241.7 \pm 27.9 \text{ ng/g}$ brain tissue 로 對照群보다 增加를 나타내었으며, 淸肝逍遙散물抽出物投與群에서 dopamine의 含量은 $298.9 \pm 34.1 \text{ ng/g}$ brain tissue 로 對照群에 比하여 有意性 있는 增加를 나타내었다.

海馬에서 serotonin의 含量을 測定한 結果 正常群에서 $633.1 \pm 14.7 \text{ ng/g}$ brain tissue 이었고, 對照群에서 $503.6 \pm 24.6 \text{ ng/g}$ brain tissue 이었다. 逍遙散물抽出物投與群에서 serotonin의 含量은 $618.4 \pm 26.6 \text{ ng/g}$ brain tissue 로 對照群에 比하여 有意性 있는 增加를 나타내었으며, 淸肝逍遙散물抽出物投與群에서 serotonin의 含量은 $533.5 \pm 35.9 \text{ ng/g}$ brain tissue 로 對照群보다 增加하였으나 有意性은 없었다

(Table V, Fig. 11, 12, 13).

Table V. Effects of the Soyosan and Chyengansoyosan on the Monoamines Contents in Hippocampus of cold swimming - stressed Mice

(ng/g wet brain tissue)			
Group	Norepinephrine	Dopamine	Serotonin
Normal	185.5 ± 17.7	288.8 ± 18.8	633.1 ± 14.6
Control	450.2 ± 48.1	214.3 ± 14.8	503.6 ± 24.6
SYS	$254.9 \pm 24.3^{***}$	241.7 ± 27.9	$618.4 \pm 26.6^*$
CGS	$293.7 \pm 26.0^*$	$298.9 \pm 34.1^*$	533.5 ± 35.9

a) : Mean \pm Standard Error

Normal : Unstressed group

Control : Stressed by cold swimming for 3 minutes

CYS : Administration of Soyosan for 7 days and cold swimming stress for 3 minutes

CGS : Administration of Chyengansoyosan for 7 days and cold swimming stress for 3 minutes

* : Statistical significance compared with control data (* ; $P < 0.05$, *** ; $P < 0.005$)

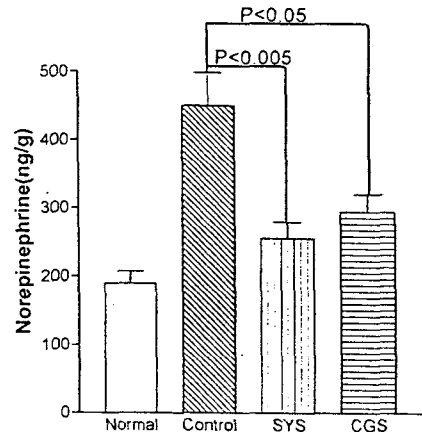


Fig. 11. Change of soyosan and chyengansoyosan on the norepinephrine contents in the hippocampus of cold swimming - stressed mice

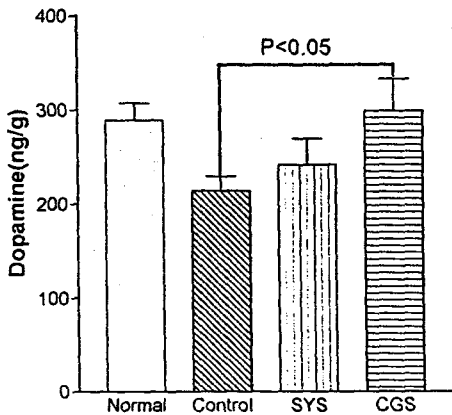


Fig. 12. Change of soyosan and chyengansoyosan on dopamine contents in the hippocampus of cold swimming - stressed mice

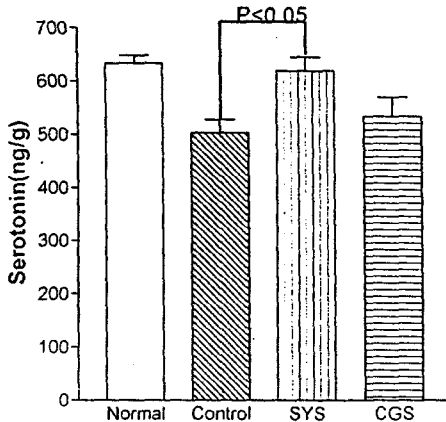


Fig. 13. Change of soyosan and chyengansoyosan on serotonin contents in the hippocampus of cold swimming - stressed mice

IV. 考 察

스트레스란 個人으로 하여금 適應에의 要求를 強要하는 身體的 또는 心理的인 壓迫狀態를 말한다. 스트레스는 內的으로 일어나는 境遇도 있고 環境으로부터 오는 境遇도 있으며 또한 短期間에 일어날 수도 있고 持續의일 수도 있다. 過度하고 持續的인 境遇에는 個人의 潛在的 能

力을 지나치게 消耗시켜서 組織的 機能의 破壞, 즉 機能 障礙를 일으킨다^{14,24)}. 이를 Hans Selye는 身體가 어떤 要求에 대하여 일으키는 身體의 不特定의 反應이라 定義하였으며, 不特定이라는 用語에 對해서는 相異한 스트레스를 주는 刺戟들 또는 스트레스作用 因子(stressor)에 의해서 일어날 수 있는 同一한 形態의 反應들을 意味하는 것으로 使用하였다^{17,24,57)}. 最近에 이르러 各種 스트레스作用 因子(stressor)로 인한 스트레스性 疾患이 늘고 있어 이제 스트레스는 現代 社會를 살아가는 사람들에게 漸次로 威脅의 存在로 되어가고 있는 實定이다.

韓醫學에서는 天人相應 思想에서 人間의 生活 樣式과 生存의 持續은 自然 環境에 대한 適應으로 부터 비롯된다고 보고 있으며 心身一如, 身形一體라 하여 人間의 精神과 肉體 역시 有機的 關係로 認識하여 相互間의 協助와 統一을 重視하고 있다^{4,25)}. 그래서 病的 發生에 대해서도 生體內的 要素인 七情의 偏勝과 生體刺戟의 外的 要素인 六氣의 變化가 스트레스로 作用하여 五臟과 連繫되어 生理, 病理的인 變化를 일으킨다고 觀察하고 있다^{2,18)}. 즉 外界의 變化인 六氣를 人體에 대한 外在的 刺戟要因으로 그리고 生命現象의 發顯으로 나타나는 精神的인 生體反應인 七情을 內在的 刺戟 要因으로 보아 이들에 대한 身體의 反應을 氣의 變化로 認識하고 있으며, 이들 刺戟要因은 身體에 대하여 氣虛, 氣鬱, 氣의 循環障礙, 血虛, 精損, 五臟의 虛實, 痰飲 或은 火 等の 病的 要因을 提供케되고 이로 인해 諸般 病態의 變化가 惹起된다고 하고 있다^{2,18,19)}.

心神의 情志活動은 精血의 滋養을 物質的 基礎로 하며, 心神이 外界의 環境 變化에 人體를 適應할 수 있도록 調節하는데, 지나친 外界의 刺戟으로 心神의 調節機能이 損傷을 받게 되면 氣機逆亂, 氣血失調로 인한 氣鬱, 血瘀, 濕痰, 鬱火, 內風의 病理 變化 過程이 誘發되어 不安, 驚悸, 怔忡, 煩躁, 失眠 等の 症狀이 나타나게 되는 것이다^{2,18,24,54)}.

素問 舉痛論⁵²⁾에는 “怒則氣上 喜則氣緩 悲則氣消 恐則氣下 驚則氣亂 思則氣結”이라 하여 情志 變動이 全身의 機能을 調節하는 氣에 미치는 影響을 말하고 있고, “寒則氣收 熱則氣泄”이라 하여 外氣의 變化에 대한 體內 氣의

움직임을 說明하고 있으며, 素問 陰陽應象大論⁵²⁾에는 “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 影響을 表現하고 있다. 七情은 五臟과 聯關된 精神狀態가 感情의 形態로 밖으로 表出되는 것인데, 七情이 지나치면 精神의 過度한 刺戟이 되어 疾病을 發生하게 되며 이러한 스트레스로 誘發되는 疾患은 직접 五臟을 傷하거나 또는 臟腑氣機의 異常을 招來하게 된다^{2,18,25,45)}. 臟腑와 스트레스와의 相關性에서 肝膽의 境遇를 보면, 素問 靈蘭秘典論⁵²⁾에 “肝者 將軍之官 謀慮出焉”, “膽者 中正之官 決斷出焉”이라 하여 肝膽相合이 神志活動에 있어 思考計劃 및 果斷性 있는 決斷을 하여 精確하게 外界 事物에 對應하는 機能에 重要한 影響을 미친다고 보고 있다. 다시말해 사람의 多謀, 善慮와 勇敢, 虛怯은 肝膽의 盛衰와 더불어 密接한 關聯이 있다는 것이다. 그러므로 주된 生理作用인 疏泄機能이 情緒活動과 關聯이 있어 疏泄機能이 正常이면 精神이 舒暢하고, 失調되면 七情傷으로 五臟의 機能과 情緒가 抑鬱되어 肝氣鬱結, 氣機不調 等の 病變이 나타나게 된다^{5,45)}. 또한 七情傷에 의한 五臟之病 發生生理를 보면 그 中 ‘怒, 憂, 悲, 恐, 驚’에 의해 肝에 病이 생긴다고 하고 있다^{2,18)}. 따라서 本 研究에서 賦與한 寒冷狀態에서의 짧은 游泳스트레스 같은 突發的이고 급작스런 環境에서는 恐, 驚, 怒의 情緒狀態가 쉽게 誘發되어 肝膽相合에 異常을 招來하여 不安, 焦燥, 恐怖 等の 症狀를 發現하리라 보여진다.

生物體는 極甚한 外部 環境 스트레스下에서는 恒常性을 維持하기 위해서 여러가지 生體反應이 일어난다. Hans Selye는 스트레스를 定義함에 있어서 多樣한 刺戟에 대한 非特異的 反應으로 定義한 바 있는데, 身體에 스트레스가 加해지면 大腦皮質에서 視床下部를 지나 腦下垂體에 刺戟을 보내 副腎皮質에서 여러가지 호르몬을 分泌하여 다른 內分泌線이나 臟器에 有害한 스트레스 作用을 最小化하려고 反應을 하는데, 이러한 反應을 身體가 外界의 變化에 適應하기 위한 症候라 하여 全身適應症候群(general adaptation syndrome)이라 하였으며, 持續的인 스트레스에 直面할 境遇 나타나는 身體의 症狀의 段階를 세 가지로 區分하였다^{15,17,18,31,41,58)}.

스트레스 初期에는 警報反應(alarm reaction)이 나타나

는데 頭痛, 微熱, 疲勞, 食慾不振, 無力感, 筋肉痛, 關節痛 等の 症狀와 心身의 抵抗力이 低下되고, 이 段階에서 스트레스가 解消되지 못하면 抵抗段階(resistance stage)에 이르게 되어 腦下垂體에서 副腎皮質 刺戟호르몬과 副腎에서 호르몬이 分泌되어 스트레스 反應을 緩和하게 된다. 이 狀態에서 持續的인 스트레스가 주어지면 適應反應이 어려워 疲勞期(exhaustion stage)에 이르는데, 이때에는 腦下垂體나 副腎에서 호르몬 分泌가 充分히 이루어지지 못하여 初期의 症狀들이 다시 나타나게 되며, 精神의 不均衡으로 인한 不眠症, 不安, 幻覺이나 妄想, 敵愾心, 抑制된 憤怒, 마음속에 쌓인 不平과 混亂된 感情들을 招來하기도 한다^{7,13,15,17,34)}.

스트레스에 緊迫하게 適應하기 위해 分泌되는 神經信號 物質 中 大腦에 存在하며 神經傳達 役割을 擔當하는 物質은 monoamines이며 이것은 아미노산의 脫炭酸에 의해 생기는 것으로 生體아민(biogenic amine)이라 하며 catecholamine(norepinephrine, epinephrine, dopamine)과 indolamine(serotonin)으로 分類되어진다^{7,10)}. catecholamine은 交感神經系를 興奮시키고 이어서 腦下垂體를 통하여 副腎髓質로 하여금 epinephrine, norepinephrine을 血液속으로 放出시키고, epinephrine이 곧 cortisol 分泌를 增加시켜 應急狀況에 對處하도록 돕는 機能을 한다. 이들은 tyrosine에서 誘導되며 自律神經系와 副腎髓質에 分布되어 smooth muscle과 vasomotor mechanism에 作用하고 있다^{1,8,9,16)}. epinephrine은 交感神經性 應急호르몬으로서 副腎髓質에서 生成되는 catecholamine의 85%를 차지하고 있으며 延髓와 脊髓, 視床下部에서 基礎代謝와 體溫 및 血壓調節 等に 關與하는 交感神經刺戟 호르몬을 分泌하게 되는데, 스트레스로 인해 過剩分泌되면 血壓上昇과 發汗過多, 胃腸管의 運動性を 減少시키는 作用을 한다^{8,16,41)}.

Norepinephrine은 交感神經衝動 傳達體의 役割을 하며 交感神經 纖維에 含有된 catecholamine 中 97%를 차지하며, 腦의 錐斑核(locus caeruleus)에서 起始하여 視床下部, 邊緣係, 大腦皮質 等の 腦全體에서 經路를 가지며 感情, 注意, 覺醒狀態와 關係하며 특히 不安, 覺醒 等の 精神障礙의 主要原因이 된다^{5,7,10)}.

Dopamine은 視床下部, 黑質, 線條體(corpus striatum)에 分布하는데 특히, 尾狀核에 高濃度로 含有되어 있다. 腦를 覺醒시키고 運動機能에 關與하여 過不足은 舞蹈病과 파킨슨症候群을 誘發시키며, 精神機能과 關係가 있어 精神分裂病에서는 異常放出을 보이며 특히, 覺醒劑, 幻覺劑, 痲藥의 快感과 關聯된 場所로 알려져 있다^{5,7,8,57}.

Serotonin은 腦의 松果線과 腦橋(pons)의 大縫線核(nucleus raphe magnus)에 주로 分布하며 여기서 起始하여 基底神經節, 邊緣係, 大腦皮質, 視床, 小腦, 腦幹 등으로 經路를 가지며 感情, 攻擊性, 覺醒과 睡眠, 不安 그리고 強迫障礙, 幻覺으로 인한 行動異常 및 體溫調節 등에 關與하고 있다^{7,10,16}.

感情現狀과 生體아민의 關係를 精神醫學에서 살펴보면, 氣分(情動)障礙는 憂鬱, 喜悅과 같은 氣分, 즉 持續的인 內的 感情狀態의 外的 表現障礙라 할 수 있는데, 이 中에서 憂鬱症의 境遇 norepinephrine, dopamine 및 serotonin의 濃度와 活性이 躁症 때나 恢復期 後 等の 對照群에 比하여 顯著히 낮아 生體아민의 減少는 곧 憂鬱症을 惹起한다고 보고 있다. 또한 不安은 生體가 親熟하지 않은 環境에 適應하고자 할 때 나타나는 가장 基本的인 反應樣相으로 病的 不安이란 恐慌障礙, 恐怖症, 強迫障礙, 심한 스트레스에 대한 適應障礙, 汎不安障礙(自律神經過敏) 등으로 區分된다. 이러한 病的 不安과 매우 關聯性이 있는 것이 바로 norepinephrine과 serotonin 等の 生體아민이다. 특히, 恐慌障礙 治療의 境遇는 serotonin의 活動 增加가 治療에 매우 有效하게 作用하고 있음을 볼 수가 있다. 주로 不安과 關聯된 腦의 部位는 邊緣係(海馬와 帶狀回), 大腦皮質(前頭葉, 側頭葉), 視床下部, 上行網狀體, 腦下垂體 等이며 末梢에서는 甲狀腺과 副腎皮質 等이다^{7,8,41}.

腦의 部位 中 視床(thalamus)과 視床下部(hypothalamus)는 間腦(diencephalon)에 속하며 視床은 大腦皮質과 邊緣係를 連結하며 여러 가지 神經情報를 統合, 中繼 處理한다. 視床下部는 邊緣係(limbic system)와 腦幹(brain stem)을 連結하며 아래로 腦下垂體와 連結된다. 이는 內分泌와 自律神經系 中樞로서 各種 代謝에 있어 恒常性을 維持하며, 특히 食事行動, 性機能, 感情機能, 生物리듬, 睡眠, 免疫機能, 其他 여러 自律神經系 機能 等を 遂行한다.

또한 邊緣係는 海馬(hippocampus), 扁桃(amygdala) 및 帶狀回(cingulate gyrus)와 視床下部가 包含된다. 機能으로는 所謂 原始的 機能으로 嗅覺, 感情, 性慾, 食事行動, 動機, 攻擊性, 記憶, 學習의 中樞로 알려져 있으며, 海馬는 記憶과 感情, 攻擊性에 關係되고 扁桃는 感覺과 感情을 連結하는 機能, 記憶機能, 恐怖 等과 關係한다. 全體的으로 邊緣係는 基底神經節과 連結되어 感情變化에 따른 運動機能 變化가 나타나는 根據가 되고 있다. 基底神經節(basal ganglia)은 線條體(corpus striatum)와 黑質體(substantia nigra) 등으로 構成되며, 線條體에는 淡蒼球(globus pallidus), 被殼(putamen) 및 尾狀核(caudate nucleus) 등이 存在한다. 주로 이 部位는 感情과 認知機能을 遂行하고 있어 精神病, 憂鬱, 痴呆, 強迫症과 매우 關聯性이 있는 것으로 보고 있다. 大腦皮質(cerebral cortex)은 發生學的으로 最上部 構造로서 腦 全體로부터 情報를 받고 運動, 認識, 思考, 感情을 만들어 내는 機能을 擔當하고 있다. 특히 前前頭葉은 視床, 邊緣係, 基底神經節 및 기타 腦의 여러 部位와 相互 連結하여 機能을 統合하는 役割을 擔當하고 있다고 보고 있다^{7,10}.

스트레스와 腦 monoamines과의 關係에 대한 報文을 살펴보면, Imori⁷¹는 精神的 스트레스가 腦에서 norepinephrine을 顯著히 增加시킨다고 報告하였고, Patkai⁷⁹는 즐거울 때와 불쾌할 때의 catecholamine의 分泌量에 대해 發表하였으며, Abercrombie 等^{83,84,86}은 嫌惡刺激이 前頭大腦皮質과 海馬에서 norepinephrine 分泌를 刺戟한다고 하였고, Seymour 等^{83,84,86}은 中樞神經系의 重要한 神經傳達物質인 catecholamine이 특히 情緒機能과 깊이 關係가 있다고 하였다. 또한 Bliss 等^{63,80}은 스트레스시 腦의 norepinephrine 交替率이 增加한다고 하였으며, Fadda 等^{67,76}은 스트레스에 敏感한 視床下部와 大腦皮質에서 dopamine과 serotonin의 交替率이 增加된다고 報告하였으며, Goodall 等⁶⁹은 生體가 물에 들어갈 때 스트레스를 받아 交感神經性 副腎髓質 活動이 增加되어 epinephrine의 分泌가 增加된다고 發表하였고, Stone 等⁸⁸은 慢性 拘束스트레스가 前頭大腦皮質, 中腦, 海馬에서 norepinephrine 濃度를 增加시킨다고 하였고, 禹 等⁴²은 단일 腦 電氣衝擊이 reserpinized rat brain內的 norepinephrine 과 serotonin의

境遇는 變化가 없었고 腦 dopamine의 境遇에는 그 含量이 增加하였다고 報告 하였으며, 徐 等³⁸⁾은 拘束 스트레스와 ether 스트레스를 加한 白鼠에서 視床下部和 다른 腦部位에서 serotonin 交替率이 上昇하였다고 報告하였다. Rosecrans 等⁸¹⁾은 電氣刺戟에 의해 腦의 hypothalamus에서의 dopamine의 變化를 報告하였고, Edwards 等⁶⁶⁾은 頑固하고 不規則인 電氣刺戟으로 인한 腦에서의 serotonin의 機能을 觀察하였으며, Tsuda 等^{64,70,92)}은 拘束 스트레스, 心理 스트레스, foot shock stress, 活動 stress로 인해 腦의 여러 部位에서 norepinephrine의 產物인 MHPG-SO₄의 濃度가 增加됨을 報告하였고, Torda 等⁹¹⁾은 反復되는 스트레스가 腦의 adrenergic b-receptor 機能을 減少시킨다고 하였다.

物理的 스트레스에 대하여 살펴보면, Vaha⁵³⁾는 寒熱刺戟이 catecholamine의 增加를 가져온다고 하였으며, Shum⁸⁷⁾은 寒冷 스트레스下에서 catecholamines와 그 代謝產物에 대한 研究를 發表하였고, Boer⁶⁵⁾는 浸透스트레스가 norepinephrine, epinephrine, 그리고 corticosteroid 와 glucose를 增加시킨다고 하였고, Frankenheuser⁶⁸⁾는 電氣刺戟을 주었을 때 平常時 보다 epinephrine의 分泌量이 3배 以上 增加하였다고 報告하였다.

韓醫學에 있어 스트레스에 관한 研究 報文들을 살펴보면, 拘束이나 寒冷, 高溫, 騒音, 遊泳, 電氣shock 등의 身體的 刺戟 또는 恐怖나 不安과 같은 精神的 刺戟을 加하고 各各의 韓藥劑를 投與하여 나타나는 抗스트레스 效果를 多様な 指標로 測定하여 報告하였는데, 金 等^{23,26,31,33,40,44,47,50)}은 尿中 catecholamine 含量의 變化를, 趙 等^{22,28,32,36,46,48)}은 血中 catecholamine 含量의 變化를 測定하였으며, 金 等^{29,30,35,43,49,51)}은 腦 catecholamine 含量 變化를 指標로 立證하여 抗스트레스 效果를 報告한 바 있다.

本 研究의 實驗方劑인 逍遙散은 宋代 陳師文⁵⁶⁾이 著述한 太平惠民和劑局方에 最初로 記載되어 있으며 血虛勞倦, 五心煩熱, 肢體疼痛, 頭目昏重, 怔忡, 口燥, 咽乾, 寒熱相搏, 營衛不和 등을 治療한다고 한 後 많은 醫家들이 方劑의 內容을 加減하여 應用 範圍를 넓혀오고 있다. 東醫寶鑑²¹⁾, 醫學入門⁵⁵⁾, 方藥合編²⁰⁾ 등에 月經不調, 血虛, 五心煩熱, 寒熱如瘧, 神經衰弱 등의 肝脾血虛, 肝氣鬱滯의 諸

症狀를 治療하는 處方으로 活用되고 있으며, 處方 構成 內容을 보면 다음과 같다.

逍遙散은 白朮, 白芍藥, 白茯苓, 柴胡, 當歸, 麥門冬, 甘草, 薄荷, 生薑의 9가지 藥物로 構成되어 있으며, 個別的인 性味와 效能을 살펴보면 白朮은 性微溫 味甘苦하여 補脾益胃 燥濕健脾하며, 白芍藥은 性涼 味苦酸하여 養血斂陰 柔肝止痛 平抑肝陽하며, 白茯苓은 性平 味甘淡하며 寧神安神 滲水寧心の 效能이 있으며, 柴胡는 性涼 味苦하여 疏肝解鬱 和解退熱 升舉陽氣하며, 當歸는 性溫 味甘辛하여 補血活血 養血潤燥 調經止痛하며, 麥門冬은 性涼 味甘微苦하여 清心除煩 養陰潤肺 益胃生津의 效能이 있으며, 甘草는 性平 味甘하여 補脾益氣 清熱解毒 調和諸藥하며 薄荷는 性涼 味辛하여 疏散風熱의 效能이 있으며, 生薑은 性溫 味辛하여 和中溫胃 發汗解表의 效能을 지니고 있다. 各 藥味の 配合는 當歸, 芍藥이 合하여 養血柔肝하고, 白朮, 白茯苓, 甘草, 生薑이 合하여 健脾胃하며 麥門冬, 白茯苓이 合하여 寧神養心하며 柴胡, 芍藥이 合하여 解鬱平肝하니 諸藥味를 모두 合하여 보면, 능히 升清降濁하고 心氣安寧하며 肝脾調和하여 氣血調和하게 된다^{11,12)}.

또한 淸肝逍遙散은 金³⁾의 晴崗醫鑑에 收錄된 處方으로 逍遙散에 性平 味辛苦하여 理氣解鬱하는 香附子와, 性微溫 味苦辛하며 疏肝破氣 散積化滯하는 青皮, 性寒 味苦하며 瀉火除煩 泄熱利濕하는 梔子를 加하여 逍遙散에 理氣, 解鬱, 瀉火의 作用을 增強시켜 肝膽火鬱로 發生하는 躁鬱, 易怒, 胸脇煩滿, 寒熱間作, 心悸, 怔忡, 不眠 等 諸神經症狀에 廣範圍하게 應用되고 있는 處方이다^{3,28)}. 그러므로 逍遙散은 淸心, 養肝, 益脾의 效能을 淸肝逍遙散은 逍遙散의 效能에 理氣, 解鬱, 瀉火의 效能을 兼하고 있어 갑작스런 七情所傷이나 肝脾血虛, 肝氣鬱結로 인한 不安, 驚悸, 怔忡, 失眠, 多夢, 易怒 等の 症狀를 治療하는 效能을 가진 것이라 볼 수 있다.

以上에서 言及한 바와 같이 逍遙散과 淸肝逍遙散이 스트레스로 誘發되는 不安, 心悸, 怔忡, 躁鬱, 恐怖 等の 症狀의 豫防 및 治療에 效果가 있을 것으로 생각되어 생쥐에게 逍遙散을抽出物과 淸肝逍遙散을抽出物을 나누어 豫防의으로 投與하고 4℃의 寒冷狀態에서 強制로 約 3分間 遊泳스트레스를 加한 後 monoamines의 含量 變化를 腦部

位別로 High Performance Liquid Chromatography (HPLC)로測定하여 스트레스 豫防 및 抗스트레스 效果를 살펴 본 結果는 다음과 같다.

前頭大腦皮質에서 norepinephrine 含量을 測定한 結果, 對照群의 $257.5 \pm 50.8 \text{ ng/g brain tissue}$ 에 比하여 逍遙散물 抽出物投與群에서 $370.8 \pm 26.9 \text{ ng/g brain tissue}$ 로 增加하였으며, 淸肝逍遙散물 抽出物投與群에서 $417.9 \pm 32.2 \text{ ng/g brain tissue}$ 로 對照群보다 有意性($P < 0.05$)있는 增加를 나타내었다. dopamine 含量의 境遇, 對照群의 $116.3 \pm 5.9 \text{ ng/g brain tissue}$ 에 比하여 逍遙散물 抽出物投與群에서 dopamine의 含量은 $181.7 \pm 26.4 \text{ ng/g brain tissue}$ 로 對照群보다 增加하였으며, 淸肝逍遙散물 抽出物投與群에서는 $226.7 \pm 31.8 \text{ ng/g brain tissue}$ 로 對照群보다 有意性($P < 0.05$)있는 增加를 나타내었다. serotonin 含量의 境遇, 對照群의 $677.8 \pm 79.1 \text{ ng/g brain tissue}$ 에 比하여 逍遙散물 抽出物投與群에서 serotonin의 含量은 $860.1 \pm 62.3 \text{ ng/g brain tissue}$ 로 對照群보다 增加하였으며, 淸肝逍遙散물 抽出物投與群에서는 $875.2 \pm 48.4 \text{ ng/g brain tissue}$ 로 對照群에 比하여 增加하였으나 有意성은 없었다(Table II, Fig. 2, 3, 4).

視床下部에서 norepinephrine 含量을 測定한 結果, 對照群의 $538.7 \pm 45.3 \text{ ng/g brain tissue}$ 에 比해 逍遙散물 抽出物投與群에서 $707.4 \pm 51.0 \text{ ng/g brain tissue}$ 로 對照群보다 有意性($P < 0.05$)있는 增加를 나타내었으며, 淸肝逍遙散물 抽出物投與群에서는 $623.1 \pm 46.6 \text{ ng/g brain tissue}$ 로 對照群에 比하여 增加는 하였으나 有意성은 없었다. dopamine 含量의 境遇, 對照群의 $259.8 \pm 35.7 \text{ ng/g brain tissue}$ 에 比하여 逍遙散물 抽出物投與群에서 dopamine의 含量은 $321.1 \pm 61.4 \text{ ng/g brain tissue}$ 로 對照群보다 增加하였으며, 淸肝逍遙散물 抽出物投與群에서 dopamine의 含量은 $366.8 \pm 24.7 \text{ ng/g brain tissue}$ 로 對照群에 比하여 有意性($P < 0.05$)있는 增加를 나타내었다. serotonin 含量의 境遇, 對照群의 $804.0 \pm 46.3 \text{ ng/g brain tissue}$ 에 比해 逍遙散물 抽出物投與群의 serotonin 含量은 $941.1 \pm 76.1 \text{ ng/g brain tissue}$ 로 對照群보다 增加는 하였으나 有意성은 없었으며, 淸肝逍遙散물 抽出物投與群의 serotonin 含量은 $617.1 \pm 40.6 \text{ ng/g brain tissue}$ 로 對照群보다 減少하였다(Table III,

Fig. 5, 6, 7).

線條體에서 norepinephrine 含量을 測定한 結果, 對照群의 $376.4 \pm 16.4 \text{ ng/g brain tissue}$ 보다 逍遙散물 抽出物投與群에서 $195.9 \pm 27.2 \text{ ng/g brain tissue}$ 로 對照群보다 매우 有意性($P < 0.001$)있는 減少를 보였으며, 淸肝逍遙散물 抽出物投與群에서는 $231.0 \pm 56.9 \text{ ng/g brain tissue}$ 로 對照群에 比해 有意性($P < 0.05$) 있는 減少를 나타내었다. dopamine 含量의 境遇, 對照群의 $2627 \pm 185.1 \text{ ng/g brain tissue}$ 에 比하여 逍遙散물 抽出物投與群에서 dopamine의 含量은 $3390 \pm 332.5 \text{ ng/g brain tissue}$ 로 對照群보다 增加하였으며, 淸肝逍遙散물 抽出物投與群에서 dopamine의 含量은 $2965 \pm 285.8 \text{ ng/g brain tissue}$ 로 對照群에 比하여 增加하였으나 有意성은 없었다. serotonin 含量의 境遇, 對照群의 $480.2 \pm 57.1 \text{ ng/g brain tissue}$ 에 比하여 逍遙散물 抽出物投與群에서 serotonin의 含量은 $673.0 \pm 31.1 \text{ ng/g brain tissue}$ 로 對照群보다 有意($P < 0.05$)한 增加를 나타내었으며, 淸肝逍遙散물 抽出物投與群에서는 $571.1 \pm 31.9 \text{ ng/g brain tissue}$ 로 對照群에 比하여 增加하였으나 有意성은 없었다(Table IV, Fig. 8, 9, 10).

海馬에서 norepinephrine 含量을 測定한 結果, 對照群의 $450.2 \pm 48.1 \text{ ng/g brain tissue}$ 보다 逍遙散물 抽出物投與群에서 $254.9 \pm 24.3 \text{ ng/g brain tissue}$ 로 對照群에 比하여 매우 有意($P < 0.005$)한 減少를 보였으며, 淸肝逍遙散물 抽出物投與群에서는 $293.7 \pm 26.0 \text{ ng/g brain tissue}$ 로 對照群보다 有意性($P < 0.05$)있는 增加를 나타내었다. dopamine 含量의 境遇, 對照群의 $214.3 \pm 14.8 \text{ ng/g brain tissue}$ 에 比하여 逍遙散물 抽出物投與群에서 dopamine의 含量은 $241.7 \pm 27.9 \text{ ng/g brain tissue}$ 로 對照群보다 增加하였으며, 淸肝逍遙散물 抽出物投與群에서 dopamine의 含量은 $298.9 \pm 34.1 \text{ ng/g brain tissue}$ 로 對照群에 比하여 有意性($P < 0.05$) 있는 增加를 나타내었다. serotonin 含量의 境遇, 對照群의 $503.6 \pm 24.6 \text{ ng/g brain tissue}$ 에 比하여 逍遙散물 抽出物投與群의 serotonin 含量은 $618.4 \pm 26.6 \text{ ng/g brain tissue}$ 로 對照群보다 有意性($P < 0.05$)있는 增加를 나타내었으며, 淸肝逍遙散물 抽出物投與群에서는 $533.5 \pm 35.9 \text{ ng/g brain tissue}$ 로 對照群에 比하여 增加하였으나 有意성은 없었다(Table V, Fig. 11, 12, 13).

以上을 綜合해 보면, norepinephrine의 含量은 對照群에 比하여 海馬와 線條體에서 實驗群 모두가 有意性있는 減少를 보였으며, 視床下部에서는 逍遙散물抽出物群에서 對照群보다 有意性있는 增加를 보였다. dopamine 含量은 視床下部和 海馬에서 淸肝逍遙散물抽出物群이, serotonin 含量은 海馬와 線條體에서 逍遙散물抽出物群이 各各 有意性있는 增加를 보였으며, 大腦皮質에서는 norepinephrine과 dopamine의 含量이 逍遙散물抽出物群에서 有意性있는 增加를 나타내었다. 腦의 部位別에 따라 逍遙散과 淸肝逍遙散의 作用하는 效能의 差異는 있었으나, 모두 monoamines 含量變化 豫防에 有意性있는 效果가 있었다. 이것으로 보아 逍遙散과 淸肝逍遙散은 不安, 焦燥, 易驚, 驚悸 등의 스트레스로 인한 諸症狀의 豫防 및 스트레스 抑制作用에 좋은 效果가 있을 것으로 生覺된다.

V. 結 論

逍遙散 및 淸肝逍遙散의 스트레스 豫防 效果를 觀察하기 위해서 逍遙散물抽出物과 淸肝逍遙散물抽出物을 投與한 생쥐에게 4℃ 寒冷狀態의 물에서 強制로 游泳스트레스를 加한 後 腦의 各 部位別 monoamines의 含量 變化를 測定한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 前頭大腦皮質에서 norepinephrine과 dopamine 含量이 對照群에 比하여 淸肝逍遙散물抽出物投與群에서 모두 有意性 있는 增加를 나타내었다.
2. 視床下部內에서 norepinephrine 含量은 對照群에 比하여 逍遙散물抽出物投與群에서 有意한 增加를 나타내었으며, dopamine 含量은 對照群에 比하여 淸肝逍遙散물抽出物投與群에서 有意性 있는 增加를 나타내었다.
3. 線條體內에서 norepinephrine 含量은 對照群에 比하여 實驗群 모두에서 有意한 減少를 보였으며, serotonin 含量은 逍遙散물抽出物投與群에서 有意性 있는 增加를 나타내었다.
4. 海馬內에서 norepinephrine 含量은 對照群에 比하여

實驗群 모두에서 有意한 減少를 보였으며, dopamine 含量은 淸肝逍遙散물抽出物投與群에서 有意한 增加를 나타내었고, serotonin 含量은 逍遙散물抽出物投與群에서 serotonin含量이 有意性 있는 增加를 나타내었다.

以上과 같은 實驗 結果로 보아 逍遙散 및 淸肝逍遙散은 抗스트레스 및 스트레스 豫防效果에 有意한 效能이 있는 것으로 認定된다.

參 考 文 獻

1. 김구자 역 : 생리학, 서울, 고려의학, pp.9-10,54-57, 1986.
2. 金相孝 : 東醫神經精神科學, 서울, 杏林出版社, pp.53-63,139-150,263-264,277-284, 1980.
3. 金永勳 : 晴崗醫鑑, 서울, 成輔社, pp.245-246, 1984.
4. 金完熙, 金廣中 : 韓醫學의 形成과 體系, 대구, 中문출판사, pp.183-200, 1990.
5. 金完熙, 金廣中 : 臟腑學의 理論과 臨床, 서울, 一中社, pp.56-67, pp.72-75, 1996.
6. 金正鎮 : 生理學, 서울, 高文社, pp.225-231, 1987.
7. 민성기 : 최신정신의학, 서울, 一潮閣, pp.18-22,31-33, 201-202,238-245,258-259, p.199,380, 1998.
8. 閔獻基 : 臨床內分泌學, 서울, 高麗醫學, pp.337-345, 1990.
9. 서울대의과대학편 : 內分泌學, 서울, 서울대출판부, pp. 197-198, 1990.
10. 신문균 : 신경해부학, 서울, 현문사, pp.45-46, 1992.
11. 辛民教 : 臨床本草學, 서울, 永林出版社, pp.172-173, 175-177,221-224,232-233,250-252,254-255,279-280,381-382,385-386,528-529,538-540, 1988.
12. 尹吉榮 : 東醫臨床方劑學, 서울, 明寶出版社, pp.604-605,607-609,619-622, 1985.
13. 이근후 외 : 최신임상정신의학, 서울, 하나출판사, pp. 498-500, 1985.
14. 李丙允 : 精神醫學辭典, 서울, 一湖閣, p.272, 1990.
15. 이수원 외 : 심리학, 서울, 정민사, pp.274-275 1993.

16. 李宇柱 : 藥理學講義, 서울, 鮮一文化社, pp.60-68,75-81, 1984.
17. 홍대식 역 : 心理學概論, 서울, 博英社, pp.603-604, p.606,608, 1992.
18. 黃義完, 金知赫 : 東醫精神醫學, 서울, 現代醫學書籍社, pp.99-109, 651-657, p.783, 1987.
19. 黃義完 : 心身症, 서울, 杏林出版, pp.21-29,33-34,43-50, 1985.
20. 黃度淵 : 證脈·方藥合編, 서울, 南山堂, p.269, 1989.
21. 許浚 : 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, p.626, 1984.
22. 姜賢根 : 滋陰健脾湯이 拘束Stress 생쥐의 胃潰瘍 및 血中 Catecholamine 含量에 미치는 影響, 慶熙韓醫大 論文集, 14:413-430, 1991.
23. 具炳壽 : 木香順氣散의 抗Stress 效果에 관한 實驗的 研究, 慶熙韓醫大 論文集, 13:171-187, 1990.
24. 權保亨 : 拘束스트레스 생쥐에 미치는 四物安神湯의 效能에 관한 研究, 東醫神經精神科學會誌, 5(1):81-91, 1994.
25. 金鍾佑 : Stress의 韓醫學的 理解, 東醫神經精神科學會誌, 4(1):19-26, 1993.
26. 金基玉 : 祛痰清心湯의 抗스트레스 效果에 대한 實驗的 研究, 慶熙大學校 大學院, 1985.
27. 金斗煥 : 歸脾溫膽湯의 抗스트레스 效果에 대한 實驗的 研究, 慶熙韓醫大 論文集, 9:523, 1986.
28. 金成浩 : 清肝逍遙散의 抗스트레스 效果에 관한 實驗的 研究, 東醫神經精神科學會誌, 6(1):61-70, 1995.
29. 金點洙 : 清腦湯이 拘束Stress 생쥐의 腦部位別 Catecholamine 含量에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院, 1993.
30. 金知昱 : 補血安神湯이 拘束Stress 생쥐의 腦部位別 Catecholamine 含量에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院, 1993.
31. 金형석 : 寒冷스트레스下에서 생쥐 尿中 Catecholamine의 分泌量 變化에 관한 研究, 大韓身心스트레스學會誌, 1(1):17, 1993.
32. 金炯澈 : 歸脾湯, 加味溫膽湯 및 歸脾溫膽湯의 抗Stress 效能 比較研究, 東醫神經精神科學會誌, 4(1):99-119, 1993.
33. 文流模 : 歸脾湯의 抗Stress 效果에 대한 實驗的 考察, 慶熙大學校 大學院, 1986.
34. 文流模 : Stress에 관한 文獻的 考察, 東醫神經精神科學會誌, 2(1):38-50, 1991.
35. 朴炯瑄 : 六鬱湯이 구속스트레스 생쥐의 體重, 장기중량 및 腦 Catecholamine 含量에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院, 1994.
36. 朴仁 : 補血安神湯이 拘束스트레스 생쥐의 體重 및 血液成分에 미치는 影響, 慶熙韓醫大 論文集, 14:431-448, 1991.
37. 백인호 : Stress에 따른 生物學的 反應, 漢陽大學校 精神健康研究, 10:51-64, 1991.
38. 서유헌 외 3人 : 스트레스시 白鼠 시상하부에서의 카테콜라민과 세로토닌의 交替率에 대한 力動學的 研究, 대한내분비학회지, 1(2): 125-131, 1986.
39. 宋必正 : 養心湯 및 養心湯加柿葉이 拘束스트레스 생쥐의 腦部位別 Catecholamine 含量에 미치는 影響, 東醫神經精神科學會誌, 8(1):49-68, 1991.
40. 申容澈 : 少陰人 補中益氣湯의 抗스트레스 效果에 관한 實驗的 研究, 慶熙大學校 大學院, 1987.
41. 楊秉煥 : 스트레스와 精神神經內分泌學, 漢陽大學校 精神健康研究, 3:81-89, 1985.
42. 禹鐘仁 외 2人 : 痙攣性 腦電氣衝擊이 白鼠 腦의 norepinephrine, dopamine 및 serotonin 含量에 미치는 影響에 관한 研究, 서울의대학술지, 21(2): 122-132, 1980.
43. 柳在奎 : 歸脾湯과 Ascorbic Acid가 熱 및 遊泳 S-stress Guinea Pig의 腦 Catecholamine 含量에 미치는 影響, 1994.
44. 李東鎮 : 補血安神湯, 加味補血安神湯의 抗스트레스 效果에 관한 實驗的 研究, 慶熙大學校 大學院, 1987.
45. 李相龍 : 情動Stress가 五臟機能에 미치는 影響, 東醫神經精神科學會誌, 1:49-60, 1990.
46. 李和信 : 熱Stress 및 遊泳Stress에 대한 歸脾湯과 Ascorbic Acid의 抗 Stress 效能 比較研究, 慶熙大學校 大學院, 1994.

47. 張昌圭 : 祛痰淸心湯의 스트레스 抑制效果에 관한 實驗의 研究, 慶熙大學校 大學院, 1986.
48. 趙英度 : 六鬱湯이 拘束스트레스 생쥐의 胃潰瘍 및 血中 Catecholamine 含量에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院, 1992.
49. 車倫周 : 補血安神湯이 拘束스트레스 생쥐의 腦 Catecholamine 含量에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院, 1991.
50. 韓晟圭 : 스트레스에 의한 白鼠의 病理變化 및 香附子 八物湯의 效能에 관한 實驗의 研究, 慶熙韓醫大 論文集, 14:255-270, 1991.
51. 洪大成 : 滋陰健脾湯이 拘束스트레스 생쥐의 腦 Catecholamine 含量 및 體重에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院, 1992.
52. 楊維傑 : 黃帝內經素問譯解, 서울, 成輔社, pp.49-52, p.77,304, 1980
53. 楊維傑 : 黃帝內經靈樞譯解, 서울, 成輔社, p.468, 1980
54. 王克勤 : 中醫神主學說, 北京, 中醫古籍出版社, pp.52-53, p.33,35,46, 1988.
55. 李挺 : 精校編註 醫學入門, 서울, 고려의학, p.100, 1989.
56. 陳師文 外: 太平惠民和劑局方(四庫全書, 第 743冊), 麗江生出版社, p.653, 1989.
57. 오오키 고오스케 : 뇌의 비밀, 서울, 정신세계사, pp.84-93, 1993.
58. 田中正敏 : 스트레스의 과학, 서울, 明志出版社, pp. 108-121, 1991.
59. Abercrobie, 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, 1998.
60. 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 further acute stress, *J.Neurochem.* ,50:1678-1681, 1988.
61. Antleman, S.M., Eichler, A.J., Black, C.A., and Kolan, D.R. : Inter-changeability of stress and amphetamine in sensitization, *Science*, 207:329-331, 1980.
62. Barchas, J.D., Freedom, D.X. : Brain amines : Response to physiological stress, *Biochem. Pharmacol.*, 12:1232-1235, 1963.
63. Bliss, E.L., Ailion, J. : Response of neurogenic amines to aggregation and strangers, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 168:258-263, 1971.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Fadda, F., Argiolas, A., Melis, M.R., Tissari, A.H., Onali, P.L., and Gessa, G.L. : Stress induced increase in 3,4 dihydroxyphenylacetic acid levels in the cerebral cortex and in nucleus accumbens : reversal by diazepam, *Life Sci.*, 23:2219-2224, 1978
68. Frankenheuser, M. : Behavior and circulation catecholamines, *Brain Res.*, 31:241, 1971.
69. Goodall, McC., McCally, M., and Graveline, D.E. : Urinary adrenaline and noradrenaline response to stimulated weightless state. *Am.J. Physiol.*, 206:431, 1964.
70. 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.

71. Iimori, K. : Change in noradrenaline metabolism in rat brain regions by psychological stress, Japan Kurume Medical Society., 45:520, 1982.
72. Iukhananov, R. I., Rozhanets, V. V., and Maiskii, A.I. : Effects of ethanol on the corticosterone during immobilization stress, Bull. Exp. Biol. Med., 108:455-457, 1989.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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, Japj. Pharmacol., 50:354-356, 1989.
78. 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.
79. Patkai, P. : Catecholamine excretion in peasant and unpleasant situation, Stockholm, Rep psychol. Lab. Univ., p.294, 1970.
80. Ritter, S., Pelzer, N.L. : Magnitude of stress-induced brain norepinephrine depletion varies with age, Brain Res., 152:170-175, 1978.
81. Rosecrans, J.A., Rovinson, S.E. : 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.
82. 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.
83. Schildkraut, J.J. : The catecholamine hypothesis of affective disorders : a review of supporting evidence, Am. J. Psychia., 122:509-522, 1965.
84. Schildkraut, J.J., Kety, S.S. : Biogenic amines and emotion, Science, 156(3771):21-30, 1965.
85. Selye, H. : The stress of life, Toronto, Longmans Green and Co : 1-50, 1958.
86. Seymour, S. Kety : The central physiological and pharmacological effects of the biogenic amines and their correlation with behavior, Laboratory of clinical science, 451, 1968.
87. Shum, A., Johnson G.E., and Flattery, K.V. : Catecholamine and metabolic excretion in cold-stressed immunosympathetomized rats, Am. J. Physiol., 221:64, 1971.
88. Stone, E.A., Platt, J.E. : Brain adrenergic receptors and resistance to stress, Brain Res., 237:405-414, 1982.
89. 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.
90. Swanson, L.W. : Brain Maps (Structure of the Rat Brain), Amsterdam, Elsevier Science, 1996.

91. Torda, T.Y., Yamaguchi, I., Hirata, F., Kopin, I.J. and Axelrod, J. : Mepacrine treatment prevents immobilization induced desensitization of α adrenergic receptors in rat hypothalamus and brain stem, *Brain Res.*, 205:441-444, 1981.
92. Tsuda, A., Tanaka, M., Ida, Y., Ysujimaru, S., Ushijima, I. and Nagasaki, N. : Effects of preshock experience on enhancement of rat brain norepinephrine turnover induced by psychological stress, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 24:115-119, 1986.
93. 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.

=ABSTRACT=

Effects of the Soyosan and Chyengansoyosan on the Regional Brain Monoamines Contents of Cold Swimming Stressed Mice

Jeong Ho Lee, O.M.D.

Dae Kyoo Chung, O.M.D.

Dept. of Oriental Neuropsychiatry, College of Oriental medicine, Kyung San University, Kyoungbuk, Korea

This study aimed to evaluate the anti-stress effects of soyosan and chyengansoyosan on the contents of monoamines in the regional brain of mice forced cold swimming stress.

The experimental animals were forced cold swimming stress for 3 minutes, and administered 4mg/10g of soyosan and chyengansoyosan extract for 7 days before stress. The monoamines contents were measured by HPLC method in various part of mouse brain.

The following results were obtained :

1. In frontal cortex, the contents of norepinephrine and dopamine increased significantly in the group administered chyengansoyosan compared with in the group administered non chyengansoyosan and soyosan(control group) of mice stressed by cold swimming.
2. In hypothalamus, the content of norepinephrine increased with statistical significance in the group administered soyosan compared with control group of mice stressed by cold swimming.
3. The content of dopamine increased with statistical

- significance in the group administered chyengansoyosan and compared with control group of mice stressed by cold swimming in hypothalamus and hippocampus.
4. The content of serotonin increased with statistical significance in the group administered soyosan and compared with control group of mice stressed by cold swimming in hippocampus and corpus striatum.
 5. In corpus striatum and hippocampus, the content of norepinephrine decreased with statistical significance in the group administered soyosan and chyengansoyosan compared with control group of mice stressed by cold swimming.

Judging from the above results, this study reaches a conclusion that soyosan or chyengansoyosan has significant effects in reducing stress.