

동의신경정신과 학회지
J. of Oriental Neuropsychiatry
Vol. 12. No. 1. 2001

歸脾湯과 二神交濟丹이 拘束스트레스 생쥐의 腦部位別 Monoamines 含量에 미치는 影響

조광훈 · 김연섭* · 정대규

경산대학교 한의과대학 신경정신과학 교실 · 경원대학교 한의과대학 해부학 교실*

Effects of the *Guibi-tang* and *Yishingyojae-dan* on the Regional Brain Monoamines Contents of Immobilization Stressed Mice

Kwang-Hoon Jo · Yeon-Seob Kim* · Dae-Kyoo Chung

Dept. of Oriental Neuropsychiatry, College of Oriental Medicine, Kyungsan University, Kyungbuk, Korea,
Dept. of Anatomy, College of Oriental Medicine, Kyungwon University

Objectives : This study aimed to evaluate the anti-stress effects of *Guibi-tang* and *Yishingyojae-dan* on the contents of monoamines in the regional brain of mice immobilized stress.

Methods : The experimental animals were immobilized in stress cylinder (height: 15cm, diameter: 3cm) for 15 minutes, and administered of *Guibi-tang* (6.0mg/10g) and *Yishingyojae-dan* (9.3mg/10g) water extracts for 7 days before stress.

The monoamines contents were measured by HPLC method in various part (frontal cortex, hypothalamus, corpus striatum and hippocampus) of mice brain.

Results :

1. In frontal cortex, the contents of norepinephrine were decreased with statistical significantly in *Yishingyojae-dan* administered group compared to control group. The contents of serotonin were decreased with statistical significance in all of the administered group compared to control group.

2. In hypothalamus, the contents of norepinephrine were decreased with statistical significantly in *Yishingyojae-dan* administered group compared to control group. The contents of serotonin were decreased with statistical significance in all of the administered group compared to control group.

3. In corpus striatum, the contents of dopamine were decreased with statistical significantly in *Yishingyojae-dan* administered group compared to control group. The contents of serotonin were decreased with statistical significance in all of the administered group compared to control group.

4. In hippocampus, the contents of serotonin decreased with statistical significantly in *Yishingyojae-dan* administered group compared to control group.

Conclusions :

This study shows that *Guibitang* and *Yishingyojae-dan* are significantly effective on reducing and preventing stress in mice. In addition, *Yishingyojae-dan* is more clear effective than *Guibi-tang* on the monoamines change in the mice brain.

Key Words : stress, monoamine, *Guibitang*, *Yishingyojae-dan*

I. 緒 論

스트레스란 生體에 가해진 各種의 有害因子에 대한 生體의 反應과 그에 따르는 防禦反應의 總和이다¹⁾. 環境 條件의 變化에 대하여 生體는 生理的 安靜을 維持하기 위하여 調節作用의 一環으로 內分泌係와 自律神經係를 통한 諸變化를 일으키게 되며, 이는 주로 視床下部-腦下垂體-副腎을 軸으로 하여 이루어지게 된다²⁻³⁾. 이러한 스트레스 刺戟에 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 monoamines이다⁴⁻⁵⁾.

韓醫學에서 스트레스에 對한 理解를 보면 神形一體의 사고에서 人體의 五臟을 五神과 七情에 연결하여 臟腑와 感情 스트레스의 關聯性을 설명하고 있다. 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으로, 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 혹은 火 등의 病的 要因을 제공하게 되고 이로 인해 諸般 病態의 變化가 惹起된다⁶⁻⁸⁾.

스트레스에 대한 韓醫學의 研究들은 多樣한 韓藥劑의 投與에 따른 抗스트레스 效果에 대한 報告가 主流를 이루는데, 특히 車 등⁹⁻¹⁵⁾은 韓藥劑가 腦 catecholamines 含量의 變化에 미치는 影響을 통하여, 李¹⁶⁾는 逍遙散, 金¹⁷⁾은 安心溫膽湯 등의 處方으로 腦 monoamines 含量의 變化에 미치는 影響을 통하여 抗스트레스 效果를 立證한 바 있다.

歸脾湯은 宋代 嚴의 《濟生方》¹⁸⁾에 最初로 記錄된 處方으로 心脾血虛로 因한 諸般症狀 및 精神症狀에 臨床적으로 광범위하게 應用되어 왔으며¹⁹⁻²⁰⁾, 二神交濟丹은 明代 李의 《醫學入門》²¹⁾에 記載된 이후 心腎의 相互協助 相互制約 등의 交濟가 이루어지지 못하여 發生하는 諸症狀에 應用되고 있다^{19,22)}.

이에 著者는 心脾血虛로 因한 諸症狀 應用되는 歸脾湯 뿐만 아니라 心·脾經의 虛損 및 腎經의 虛損으로 因한 諸症狀에 應用되는 二神交濟丹이 스트레스 抑制效果가 있을 것으로 思料되어 생쥐에게 歸脾湯과 二神交濟丹을 단독 投與群으로 나누어 豫防적으로 投與하고 拘束스트레스를 加한後 norepinephrine, dopamine, serotonin의 含量의 變化를 腦部位別(前頭大腦皮質, 視床下部, 線條體, 海馬)로 나누어 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

1) 藥材

實驗에 使用된 藥材는 市中에서 買入하여 精選한 後 使用하였으며, 處方은 《東醫寶鑑》¹⁹⁾에 記載된 歸脾湯과 二神交濟丹에 準하였고, 1貼의 內容과 用量은 다음과 같다.

① Prescription of Guibi-tang(GB)

Herbs	Pharmacognosy Name	Dose(g)
當 歸	<i>Angelicae sinensis Radix</i>	4.0
龍 眼 肉	<i>Longanae Arillus</i>	4.0
山棗仁(炒)	<i>Zizyphi Semen</i>	4.0
遠 志	<i>Polygalae Radix</i>	4.0
人 蔘	<i>Ginseng Radix</i>	4.0
黃 耆	<i>Astragali Radix</i>	4.0
白 朮	<i>Atractylodis Macrocephalae Rhizoma</i>	4.0
白 茯 神	<i>Poria</i>	4.0
木 香	<i>Costi Radix</i>	2.0
甘 草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	1.2
生 薑	<i>Zingiberis Rhizoma</i>	6.0
大 棗	<i>Zizyphi inermis Fructus</i>	4.0
Total amount		45.2

· 교신저자 : 황선미, 대구광역시 수성구 상동 165번지 경산대학교 부속대구한방병원 신경정신과 (Tel : 053-770-2082, 016-529-7006, E-mail: haetra@hanmail.net)

② Prescription of *Yishingyojae-dan*(YS)

Herbs	Pharmacognosy Name	Dose(g)
白 茯 神	<i>Poria</i>	6.0
薏 苡 仁	<i>Cocis semen</i>	6.0
酸 棗 仁	<i>Zizyphi Semen</i>	4.0
拘 杞 子	<i>Lycii Fructus</i>	4.0
神 麩	<i>Massa medicata Fermentata</i>	4.0
白 朮	<i>Atractylodis Macrocephalae Rhizoma</i>	4.0
柏 子 仁	<i>Thujae Semen</i>	2.0
芡 仁	<i>Euryali Semen</i>	2.0
生 乾 地 黃	<i>Rehmanniae Radix</i>	2.0
麥 門 冬	<i>Liriopis Tuber</i>	2.0
當 歸	<i>Angelicae sinensis Radix</i>	2.0
人 蔘	<i>Ginseng Radix</i>	2.0
陳 皮	<i>Aurantii nobilis Pericarpium</i>	2.0
白 芍 藥	<i>Paeoniae Radix</i>	2.0
白 茯 苓	<i>Hoelen</i>	2.0
縮 砂	<i>Amomi Semen</i>	2.0
Total amount		48.0

2) 動物

實驗動物은 무게 20g의 生後 4-5週된 ICR계 생쥐를 대한실험동물센터에서 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

歸脾湯 10貼 分量인 452g과 二神交濟丹 10貼 分量인 480g을 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 歸脾湯과 二神交濟丹抽出物을 各各 62g과 94g을 얻었다.

檢液의 投與는 생쥐 體重 10g當 歸脾湯과 二神交濟丹抽出物 各各 6.0mg과 9.3mg을 蒸溜水 0.1cc에 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

생쥐 12마리를 한 群으로 하여 正常群(Normal), 對照群(Control) 및 實驗群으로 나누고 實驗群은 다시 歸脾湯抽出物投與群(GB)과 二神交濟丹抽出物投與群(YS)으로 나누었다. 正常群과 對照群에는 7日間 1日 1回 일정한 時間에 生理食鹽水를 投與하고, 實驗群에는 歸脾湯과 二神交濟丹을 各各 服用시켰다. 實驗 마지막날 拘束스트레스를 加하기 1時間 前에 生理食鹽水와 各各의 藥物을 服用시켰고, 對照群과 實驗群은 길이 15cm, 직경 3cm되는 圓筒形의 容器에 생쥐를 넣고 15分間 拘束스트레스를 加한 다음 생쥐를 decapitation으로 희생시켜 腦를 摘出하였다. 摘出した 腦는 Brain Maps²³⁾를 參考하여 前頭大腦皮質, 線條體, 視床下部 및 海馬部位로 分離하여 各各 화학천칭으로 무게를 測定한 다음 monoamine을 定量하기 위한 試料로 使用하기 위해 -83℃되는 deep freezer에 넣어 보관하였다. 摘出した 腦組織은 分析 時까지 5日 이내에 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 600 μ l (0.17M perchloric acid 510 μ l+2 μ M DHBA 90 μ l)에 넣어 sonicator로 均質化하고 4℃에서 10분간 放置한 후 11,000rpm으로 30分間 遠心分離하여 상청액을 採取한 후 상청액을 millipore filter(0.2 μ m)로 濾過하여 HPLC 注入用 試料로 使用하였다.

4) Monoamines 定量 方法²⁴⁻²⁵⁾

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, U.S.A.), dopamine(Sigma H-8502, U.S.A.), serotonin(Sigma H-7752, U.S.A.)을 각각 1ng씩 넣어 standard로 使用하였고, 특히 DHBA는 internal standard로 使用하였다.

HPLC의 分析을 위한 試藥으로서는 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(Merck Co.)으로 使用하였으며, 물은 초순수를 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 中の monoamine含量을 測定하기 위한 HPLC의 條件은 Table I 과 같다.

Table I. Analytical Condition for Brain Monoamine Contents in Mice

Item	Condition
Pump	ESA Pump(ESA, U.S.A.)
Detector	ESA 5200A Electrochemical Detector
Column	μ -Bondapak C ₁₈ Column(WATERS, U.S.A.)
Integrator	HP 3395(HEWLETT PACKARD, U.S.A.)
Mobilephase	0.02Msodium phsphate-0.0003M EDTA-0.0008M octanesulfonic acid-9.5% acetonitrile(PH 3.6)
Flow rate	1.0ml/min
Sample volume	10 μ l
Chart speed	0.35cm/min

6) 統計處理

本 實驗의 data는 통계 프로그램인 GraphPad Prism(U.S.A.)을 利用하여 統計處理를 하였으며, 값이 P<0.05인 경우 有意性 있는 것으로 看做하였다.

III. 實驗成績

1. 標準液의 chromatogram

Monoamines의 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 4.5分, dopamine이 약 7.1分, serotonin이 약 15.9分이었다(Fig. 1).

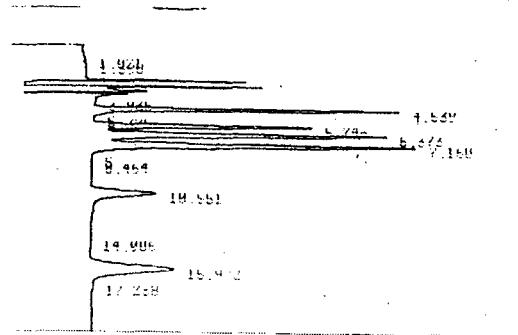


Fig. 1. HPLC chromatogram of monoamine standards

2. 前頭大腦皮質內 monoamines含量의 變化

拘束스트레스에 依하여 對照群에서는 正常群에 比하여 norepinephrine, dopamine, serotonin의 含量 모두가 增加하였으며, 實驗群에서 norepinephrine 含量은 二神交濟丹抽出物投與群에서 172.0 \pm 48.6ng/g brain tissue로 對照群에 比하여 有意한 減少를 보였다. Dopamine의 含量은 두 實驗群에서 모두 減少하였으나 有意性은 없었으며, serotonin의 含量은 歸脾湯抽出物投與群에서 617.3 \pm 46.6ng/g brain tissue, 二神交濟丹抽出物投與群에서도 541.6 \pm 94.7ng/g brain tissue로 對照群보다 有意性 있는 減少를 나타내었다(Table II, Fig. 2, 3, 4).

Table II. Effects of the *Guibi-tang* and *Yishingyojae-dan* on the Monoamines Contents in Frontal Cortex of Immobilization Stressed Mice (ng/g wet brain tissue)

Group	No. of mice	Norepinephrine	Dopamine	Serotonin
Normal	12	134.7±26.2 ^{a)}	229.9±27.7	522.5±95.5
Control	12	329.4±51.0	406.0±40.0	782.1±44.6
GB	12	271.1±26.0	321.0±35.2	617.3±46.6*
YS	12	172.0±48.6*	344.7±33.8	541.6±94.7*

a) : Mean ± Standard Error

Normal : Unstressed group

Control : Stressed by immobilization for 15 minutes

GB : Administration of *Guibi-tang* water extracts for 7 days and immobilization stress for 15 minutes

YS : Administration of *Yishingyojae-dan* water extracts for 7 days and immobilization stress for 15 minutes

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

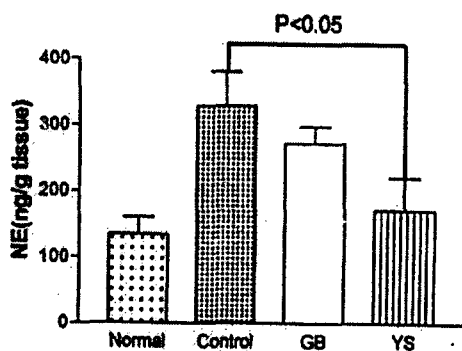


Fig. 2. Change of the norepinephrine contents in frontal cortex of immobilization stressed mice

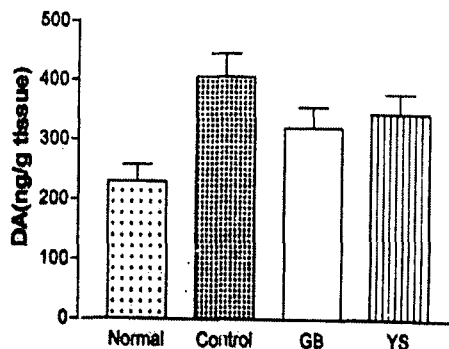


Fig. 3. Change of the dopamine contents in frontal cortex of immobilization stressed mice

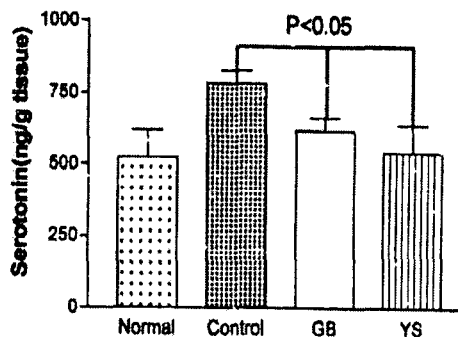


Fig. 4. Change of the serotonin contents in frontal cortex of immobilization stressed mice

3. 視床下部內 monoamines 含量의 變化

拘束스트레스에 依하여 對照群에서는 正常群에 比하여 norepinephrine, dopamine, serotonin의 含量 모두가 增加하였으며, 實驗群에서 norepinephrine 含量은 二神交濟丹抽出物投與群에서 1561.0±284.1ng/g brain tissue로 對照群에 比해 有意性 있는 減少를 나타내었으며, dopamine의 含量은 두 實驗群에서 모두 減少하였으나 有意性은 없었다. Serotonin의 含量은 歸脾湯抽出物投與群에서

1744.0±134.4ng/g brain tissue, 二神交濟丹抽出物投與群에서도 1629.0±211.4ng/g brain tissue로 對照群에 비해 有意性있는 減少를 보였다(Table III, Fig. 5, 6, 7).

Table III. Effects of the *Guibi-tang* and *Yishingyojae-dan* on the Monoamines Contents in Hypothalamus of Immobilization Stressed Mice (ng/g wet brain tissue)

Group	No. of mice	Norepinephrine	Dopamine	Serotonin
Normal	12	1196.0±159.5 ^{a)}	300.7±41.3	1284.0±210.4
Control	12	2405.0±178.9	897.9±88.4	2152.0±74.6
GB	12	2250.0±133.6	781.7±44.4	1744.0±134.4*
YS	12	1561.0±284.1*	782.1±132.9	1629.0±211.4*

a) : Mean ± Standard Error

Normal : Unstressed group

Control : Stressed by immobilization for 15 minutes

GB : Administration of *Guibi-tang* water extracts for 7 days and immobilization stress for 15 minutes

YS : Administration of *Yishingyojae-dan* water extracts for 7 days and immobilization stress for 15 minutes

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

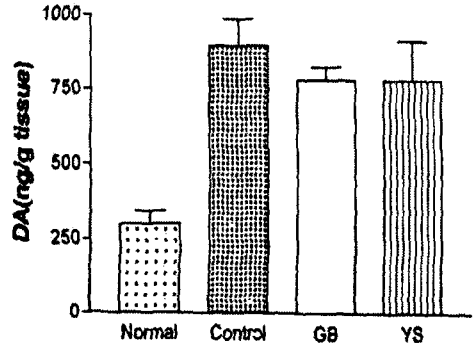


Fig. 6. Change of the dopamine contents in hypothalamus of immobilization stressed mice

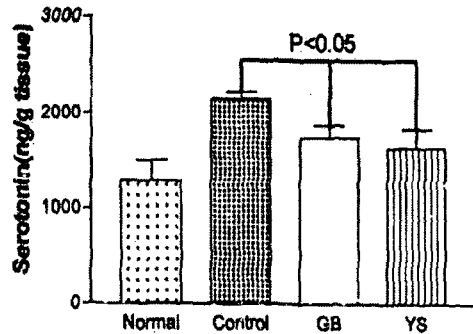


Fig. 7. Change of the serotonin content in hypothalamus of immobilization stressed mice

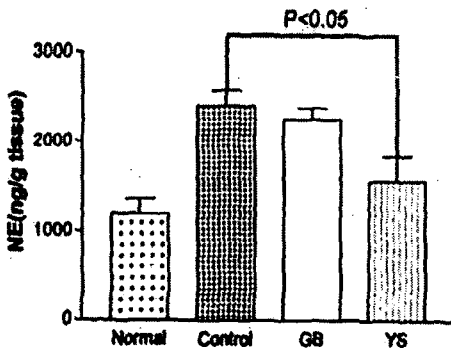


Fig. 5. Change of the norepinephrine contents in hypothalamus of immobilization stressed mice

4. 線組體內 monoamines含量的變化

拘束스트레스에 의하여 對照群에서는 正常群에 比하여 norepinephrine, dopamine, serotonin의 含量 모두가 增加하였으며, 實驗群에서 dopamine含量은 二神交濟丹抽出物投與群에서 6868.0±1004.0ng/g brain tissue로 對照群보다 有意性있는 減少를 나타내었고, serotonin의 含量은 歸脾湯抽出物投與群에서 496.5±35.4ng/g brain tissue, 二神交濟丹抽出物投與群에서 457.2±88.1ng/g brain tissue로 對照群보다 有意性있는 減少를 나타내었다(Table IV, Fig. 8, 9, 10).

Table IV. Effects of the *Guibi-tang* and *Yshingyojae-dan* on the Monoamines Contents in Striatum of Immobilization Stressed Mice (ng/g wet brain tissue)

Group	No. of mice	Norepinephrine	Dopamine	Serotonin
Normal	12	137.7±29.3 ^{a)}	6856.0±970.5	353.0±69.0
Control	12	219.6±56.6	14440.0±2599.0	686.9±49.4
GB	12	176.0±27.2	10030.0±1557.0	496.5±35.4 ^{**}
YS	12	193.1±2.2	6868.0±1004.0 [*]	457.2±88.1 [*]

a) : Mean ± Standard Error

Normal : Unstressed group

Control : Stressed by immobilization for 15 minutes

GB : Administration of *Guibi-tang* water extracts for 7 days and immobilization stress for 15 minutes

YS : Administration of *Yshingyojae-dan* water extracts for 7 days and immobilization stress for 15 minutes

* : Statistical significance compared with control data

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

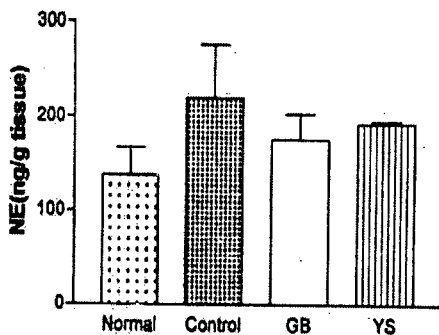


Fig. 8. Change of the norepinephrine contents in striatum of immobilization stressed mice

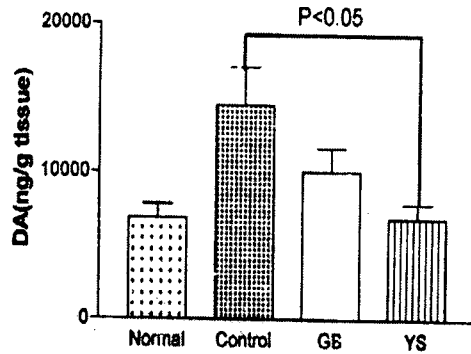


Fig. 9. Change of the dopamine contents in striatum of immobilization stressed mice

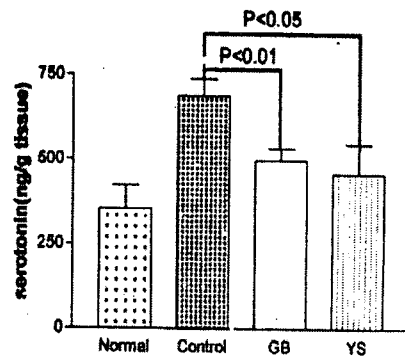


Fig. 10. Change of the serotonin contents in striatum of immobilization stressed mice

5. 海馬內 monoamines 含量의 變化

拘束스트레스에 의하여 對照群에서는 正常群에 比하여 norepinephrine, dopamine, serotonin의 含量 모두가 增加하였으며, 實驗群에서 serotonin의 含量은 二神交濟丹抽出物投與群에서는 605.9 ± 118.1ng/g brain tissue로 對照群보다 有意性있는 減少를 나타내었다 (Table V, Fig. 11, 12, 13).

Table V. Effects of the *Guibi-tang* and *Yishingyojae-dan* on the Monoamines Contents in Hippocampus of Immobilization Stressed Mice (ng/g wet brain tissue)

Group	No. of mice	Norepinephrine	Dopamine	Serotonin
Normal	12	205.9±31.0 ^{b)}	284.0±31.8	563.6±84.9
Control	12	522.7±40.7	454.0±54.4	890.3±70.6
GB	12	480.0±20.0	389.9±31.8	767.0±54.5
YS	12	403.6±44.4	396.2±42.0	605.9±118.1*

a) : Mean ± Standard Error

Normal : Unstressed group

Control : Stressed by immobilization for 15 minutes

GB : Administration of *Guibi-tang* water extracts for 7 days and immobilization stress for 15 minutes

YS : Administration of *Yishingyojae-dan* water extracts for 7 days and immobilization stress for 15 minutes

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

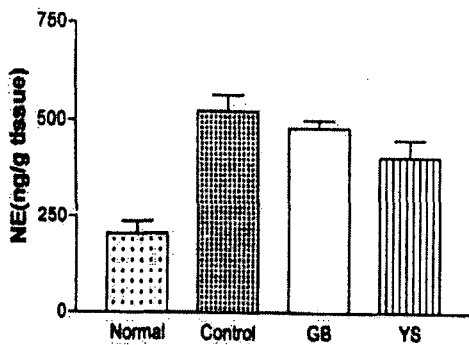


Fig. 11. Change of the norepinephrine contents in hippocampus of immobilization stressed mice

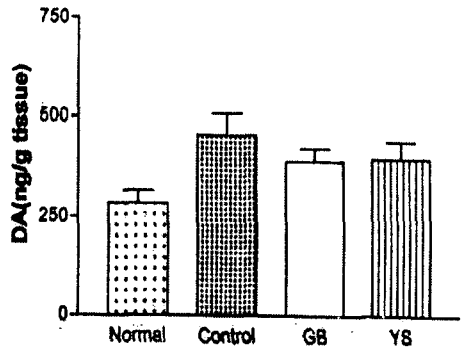


Fig. 12. Change of the dopamine contents in hippocampus of immobilization stressed mice

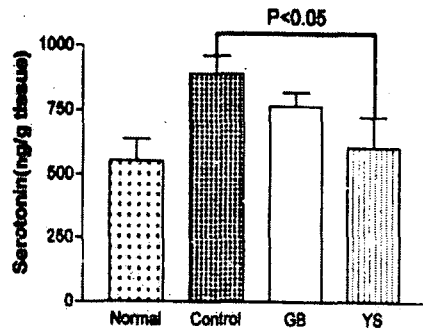


Fig. 13. Change of the serotonin contents in hippocampus of immobilization stressed mice

IV. 考 察

《素問·陰陽應象大論》²⁶⁾에서는 “喜傷心 怒傷肝 思傷脾 憂傷肺 恐傷腎” 이라는 表現으로 感情 스트레스와 內臟의 生理機能과의 相關性을 言及하고 있다⁸⁾. 精神의 表現인 感情의 근원은 心이 主宰하는 神이지만 그 표현인 感情은 곧 氣循環 狀態에 影響을 주어 여러 가지 現象으로 나타나게 되는데, 人間의 神志活動의 心은 心臟이 아닌

腦로서 腦는 元神之府 清竅之所在이므로 臟腑清陽之氣가 여기에 모여서 機能發顯을 하게 된다²⁷⁾. 思考와 感情 그리고 判斷 中樞인 腦는 自律神經과 內分泌係의 집합체로 恒常性이 유지되며, 이 恒常性은 氣의 順調狀態라 할 수 있다. 人體를 循環하는 氣는 精神的 충격이나 寒冷 등의 外部 刺戟이 일정한 강도 이상이 되면 循環에 障礙를 招來하게 된다^{6,8)}. 따라서 感情이나 外氣의 變化가 하나의 스트레스 因子로 作用되며 그 反應으로서 나타나는 現象이 氣의 變化이며, 그 症候에 따라서 七氣, 九氣, 氣鬱, 氣逆 등의 스트레스 現象으로 分類하고, 氣虛, 氣鬱, 氣의 循環障礙, 血虛, 精損, 五臟의 虛實, 痰涎 혹은 火 등의 病的 要因을 提供하게 된다고 認識하고 있다⁸⁾.

스트레스의 刺戟 要因은 寒冷, 暑熱, 外傷, 感染, 騒音 등의 物理的 因子와 藥物, 飢餓, 過食, 비타민 不足 등의 生物化學的 因子, 精神的 刺戟과 過勞 등의 內部的 要因으로 大別되며⁷⁻⁸⁾, 身體에 이러한 스트레스 因子가 가해지면 大腦皮質에서 視床下部를 거쳐 腦下垂體에 刺戟을 보내 副腎皮質에서 여러 가지 호르몬을 分泌하여 다른 內分泌線이나 臟器에 有害한 스트레스 作用을 最小化시키려고 한다²⁾.

스트레스에 緊迫하게 適應하기 위해 分泌되는 神經信號物質 중 大腦에 存在하며 神經傳達 役割을 擔當하는 物質은 monoamines이며 이것은 catecholamine(norepinephrine, epinephrine, dopamine)과 indolamine(serotonin)으로 分類되어진다. 腦의 神經傳達物質인 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. 이러한 神經傳達物質 중 腦의 monoamine인 catecholamine과 serotonin이 관심을 끄는 이유는 이들 物質을 分泌하는 神經細胞를 螢光 혹은 免疫細胞化學的 方法으로 확인할 수 있기 때문이며, 일부 疾患과 高血壓 및 精神科 疾患의 治療에 사용되는 藥劑들이 腦의 catecholamine代謝에 影響을 미쳐 그 機能을 變化시킬 수 있기

때문이다²⁸⁾.

韓醫學에 있어 스트레스에 관한 實驗研究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 體重의 變化 및 胃潰瘍의 發生程度²⁹⁻³⁰⁾, glucose와 酵素 등의 血液學的 變化³¹⁻³²⁾, 尿中 catecholamine 의 測定³³⁻³⁴⁾, 血中 catecholamine 含量의 變化³⁵⁻³⁷⁾, 腦部位別 catecholamine 含量變化⁹⁻¹⁷⁾ 등 多樣한 測定指標로 抗스트레스 效果를 報告한 바 있다.

本 研究의 實驗 方劑인 歸脾湯은 宋代 嚴의 《濟生方》¹⁸⁾에 最初로 記錄된 處方으로 思慮過度, 勞傷心脾, 健忘, 怔忡 혹은 不眠, 發熱 등 精神過度로 因한 諸般病症에 두루 應用되고 있다. 또한 文 등³⁸⁻³⁹⁾은 歸脾湯에 關한 實驗의 研究로 抗스트레스 效果를 입증한 바 있다.

二神交濟丹은 明代 李의 《醫學入門》²¹⁾에 收錄된 處方으로 “治心脾腎三經虛者”라고 記載된 이후 心腎의 相互協助 相互制約 등의 交濟가 이루어지지 못하여 發生하는 心煩, 失眠, 多夢, 怔忡, 驚悸, 遺精 등의 諸症狀에 應用되고 있다^{9,22)}.

本 實驗에서는 心脾血虛의 症狀에 應用되는 歸脾湯과 心·脾·腎 三經의 虛損을 治療하는 二神交濟丹의 抗스트레스 效果를 알아보기 위하여 생쥐에게 歸脾湯抽出物과 二神交濟丹抽出物을 나누어 豫防的으로 投與하고 拘束스트레스를 加한後, 腦部位別 monoamines의 含量 變化를 觀察하였다.

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 등의 腦全體에서 經路를 가지며 感情, 注意, 覺醒狀態와 關係하며 特히 不安, 覺醒 등의 精神障礙의 主要原因이 된다⁵⁾.

本 實驗에서 腦部位別로 norepinephrine 含量을 測定한 結果, 前頭大腦皮質에서 正常群은 $134.7 \pm 26.2 \text{ ng/g}$ brain tissue이었고, 對照群에서 $329.4 \pm 51.0 \text{ ng/g}$ brain tissue이었다. 實驗群인 二

神交濟丹投與群의 경우는 $172.0 \pm 48.6 \text{ ng/g}$ brain tissue로 스트레스로 인해 증가한 norepinephrine 함량을 감소시키는傾向을 보였다($P < 0.05$). 視床下部에서는 正常群이 $1196.0 \pm 159.5 \text{ ng/g}$ brain tissue이었고, 對照群에서 $2405.0 \pm 178.9 \text{ ng/g}$ brain tissue이었으며, 二神交濟丹抽出物投與群에서 $1561.0 \pm 284.1 \text{ ng/g}$ brain tissue로 對照群에 비해 有意性($P < 0.05$)있는 減少를 나타내었다. 線條體와 海馬에서 norepinephrine의 含量變化는 對照群에 比하여 두 實驗群 모두에서 減少를 보였으나 有意性은 없었다.

Dopamine은 視床下部, 黑質, 線條體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하며 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 관련된 場所로 알려져 있다^{5,28}). 本 實驗에서 腦 部位別로 dopamine의 含量을 測定한 結果, 前頭大腦皮質과 視床下部 및 海馬에서는 對照群에 比하여 두 實驗群 모두에서 減少를 나타내었으나 有意性은 없었다. 線條體에서는 正常群이 $6856.0 \pm 970.5 \text{ ng/g}$ brain tissue이었고, 對照群에서는 $14440.0 \pm 2599.0 \text{ ng/g}$ brain tissue이었다. 二神交濟丹抽出物投與群에서는 $6868.0 \pm 1004.0 \text{ ng/g}$ brain tissue로 스트레스로 인해 증가한 dopamine 含量을 減少시키는傾向을 보였다($P < 0.05$).

Serotonin은 腦의 松果線과 腦橋의 大縫線核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 등으로의 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 있다⁵). 前頭大腦皮質에서 serotonin 含量을 測定한 結果, 正常群의 境遇 $522.5 \pm 95.5 \text{ ng/g}$ brain tissue이었고, 對照群의 境遇는 $782.1 \pm 44.6 \text{ ng/g}$ brain tissue이었다. 이에 比하여 歸脾湯抽出物投與群의 境遇 $617.3 \pm 46.6 \text{ ng/g}$ brain tissue, 二神交濟丹抽出物投與群의 境遇 $541.6 \pm 94.7 \text{ ng/g}$ brain tissue로 스트레스에 의해 增加된 serotonin 含量을 有意性($P < 0.05$)있

게 減少시켰다. 視床下部에서는 對照群의 $2152.0 \pm 74.6 \text{ ng/g}$ brain tissue에 比하여 歸脾湯抽出物投與群에서는 $1744.0 \pm 134.4 \text{ ng/g}$ brain tissue, 二神交濟丹抽出物投與群에서 $1629.0 \pm 211.4 \text{ ng/g}$ brain tissue로 모두 有意性($P < 0.05$)있는 減少를 나타내었다. 線條體에서는 對照群의 $686.9 \pm 49.4 \text{ ng/g}$ brain tissue에 比하여 歸脾湯抽出物投與群에서 $496.5 \pm 35.4 \text{ ng/g}$ brain tissue, 二神交濟丹抽出物投與群에서도 $457.2 \pm 88.1 \text{ ng/g}$ brain tissue로 모두 有意性있는 減少를 나타내었다. 海馬에서는 對照群 $890.3 \pm 70.6 \text{ ng/g}$ brain tissue에 比하여 二神交濟丹抽出物投與群에서 $605.9 \pm 118.1 \text{ ng/g}$ brain tissue로 有意性($P < 0.05$)을 나타내었다.

韓醫學에서의 實驗들은 지금까지 多樣한 韓藥投與로 豫防의 혹은 스트레스 附與 後 治療效果를 糾明하기 위하여 꾸준히 研究되어 왔다. 本 研究에서는 拘束스트레스로 대부분 對照群의 數値가 正常群보다 增加한 狀態에서 本 實驗群들은 대부분 有意한 減少를 나타내었다. 이는 慢性 拘束스트레스에서 norepinephrine의 濃度가 增加한다는 Stone 등⁴⁰⁻⁴¹)의 報告와 一致하며, 이는 아마도 持續的인 스트레스로 招來될 수 있는 monoamines의 枯渴을 막으려는 有機體의 適應反應의 하나인 것으로 推論되어 진다.

以上の 實驗을 總括하여 보면, norepinephrine의 含量은 前頭大腦皮質, 視床下部에서 二神交濟丹投與群이 有意性있는 減少를 나타내었고, dopamine 含量은 線條體에서 二神交濟丹投與群이 有意性있는 減少를 보였다. Serotonin 含量은 大腦皮質과 視床下部, 線條體에서 두 實驗群 모두가 有意性 있는 減少를 보였으며, 海馬에서는 二神交濟丹投與群에서 有意性있는 減少를 나타내었다.

腦의 部位別에 따라 歸脾湯과 二神交濟丹이 作用하는 效能의 差異는 있었으나 모두 monoamines 含量變化의 豫防에 有意함이 있었고, 특히 二神交濟丹投與群에서 拘束스트레스로 인한 腦部位別 monoamines 含量變化에 有意한 結果를 나타내었다. 이것으로 보아 歸脾湯과 더

불어 二神交濟丹 또한 不眠, 怔忡, 驚悸, 健忘 등의 스트레스로 인한 諸症狀의 豫防 및 스트레스 抑制作用に 좋은 效果가 있을 것으로 思料된다.

V. 結 論

歸脾湯과 二神交濟丹의 스트레스 豫防 效果를 觀察하기 위하여 歸脾湯抽出物과 二神交濟丹抽出物을 投與한 생쥐에게 拘束스트레스를 加한 後 腦部位別 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 norepinephrine 含量은 二神交濟丹抽出物投與群에서 對照群에 比하여 有意性 있는 減少를 나타내었고, serotonin 含量은 두 實驗群 모두에서 對照群에 比하여 有意性 있는 減少를 나타내었다.

2. 視床下部內에서 norepinephrine 含量은 二神交濟丹抽出物投與群에서 對照群에 比하여 有意性 있는 減少를 나타내었으며, serotonin 含量은 두 實驗群 모두에서 對照群에 比하여 有意性 있는 減少를 나타내었다.

3. 線條體內에서 dopamine 含量은 二神交濟丹抽出物投與群에서 對照群에 比하여 有意性 있는 減少를 나타내었으며, serotonin 含量은 두 實驗群 모두에서 對照群에 比하여 有意性 있는 減少를 나타내었다.

4. 海馬內에서 serotonin 含量은 二神交濟丹抽出物投與群에서 對照群에 比하여 有意性 있는 減少를 나타내었다.

以上과 같은 實驗 結果로 보아 歸脾湯과 二神交濟丹은 抗스트레스 및 스트레스 豫防效果에 有意한 效能이 있는 것으로 思料된다.

參 考 文 獻

1. 田多井吉支介. 新版 스트레스. 大版: 創元社. 2nd Ed. 1983:4-5.
2. Selye, H. The stress of life. Toronto: Longmans Green and Co. 1958:1-50.
3. 백인호. Stress에 따른 生物學的 反應. 漢陽大學校 精神健康研究. 1991:10:51-64.
4. 楊秉煥. 스트레스와 精神神經內分泌學. 漢陽大學校 精神健康研究. 1985:3:81-89.
5. 鄧성길. 최신정신의학. 서울:一潮閣. 1993: 18-33, 201-202.
6. 金鍾佑. Stress의 韓醫學의 理解. 東醫神經精神科學會誌. 1993;4(1):19-26.
7. 文沆模. Stress에 관한 文獻的 考察. 東醫神經精神科學會誌. 1991;2(1):38-50.
8. 黃義完, 金知赫. 東醫精神醫學. 서울:現代醫學書籍社. 1987:54, 99-109, 651-654, 783.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 金點洙. 淸腦湯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.
13. 朴炯瑄. 六鬱湯이 拘束스트레스 생쥐의 체중, 장기중량 및 腦 Catecholamine 含量에 미치는 影響. 慶熙大學校 大學院. 1994.
14. 柳在奎. 歸脾湯과 Ascorbic Acid가 熱 및 游泳 Stress Guinea Pig 腦 Catecholamine 含量에 미치는 影響. 慶熙大學校 大學院. 1994.
15. 宋必正. 養心湯 및 養心湯加柿葉이 拘束스트레스 흰쥐의 腦部位別 Catecholamine 含量에 미치는 影響. 慶熙大學校 大學院. 1997.
16. 李政祐. 逍遙散과 淸肝逍遙散이 스트레스 생

- 취의 腦部位別 Monoamines 含量에 미치는 影響. 山大學校 大學院. 1999.
17. 金成浩. 安心溫膽湯과 加味溫膽湯이 寒冷·遊泳 스트레스 생쥐의 腦部位別 Monoamines 含量에 미치는 影響. 慶山大學校 大學院. 2000.
 18. 嚴用和. 嚴氏濟生方. 北京:人民衛生出版社. 1980 :117.
 19. 許浚. 東醫寶鑑. 서울:南山堂. 1986:98, 451.
 20. 龔延賢. 萬病回春. 서울:醫文社. 1978:161.
 21. 李槿. 編註醫學入門. 서울:南山堂. 1985: 2069.
 22. 黃度淵. 證脈·方藥合編. 서울:南山堂. 1989: 171-172, 197-198.
 23. Swanson, L.W.. Brain Maps(Structure of the Rat Brain). Amsterdam:Elsevier Science. 1996.
 24. Jeneda, N., Asano, M. and Nagatsu, T.. Simple method for the stimutaneous determination of acetylcholine, choline, noradrenaline, dopamine and serotonin in brain tissue by high performance liquid chromatography with electrochemical detection. J. Chromatography. 1986;360: 211-218.
 25. 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, 1977;49: 354-359.
 26. 楊維傑. 黃帝內經素問譯解. 서울:成輔社. 1980: 52, 77, 305-306.
 27. 具本泓. 東醫心系內科學. 서울:書苑堂. 1987: 169-170.
 28. 閔獻基. 臨床內分泌學. 서울:高麗醫學. 1990: 337-345.
 29. 金知赫. 天王補心丹 加減方의 抗스트레스 效果에 關한 實驗的 研究. 慶熙大學校 大學院. 1988.
 30. 金知昱. 分心氣飲의 스트레스 抑制效果에 對한 實驗的 研究. 慶熙大學校 大學院. 1989.
 31. 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. 慶熙大學校 大學院. 1984.
 32. 鄭然秀, 文九, 文石哉. 柴胡逍肝散이 水泳 스트레스 負荷 後 血液變化에 미치는 影響. 원광한의학. 1993;3(1):115-130.
 33. 金基玉. 祛痰清心湯의 抗스트레스 效果에 對한 實驗的 研究. 慶熙大學校 大學院. 1985.
 34. 金斗煥. 歸脾溫膽湯의 抗스트레스 效果에 對한 實驗的 研究. 慶熙韓醫大 論文集. 1986; 9:523.
 35. 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. 慶熙大學校 大學院. 1992.
 36. 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.
 37. 金永源, 金知赫, 黃義完. 補血安神湯이 拘束스트레스 鼠의 胃潰瘍 및 血中 Catecholamine 含量에 미치는 影響. 慶熙韓醫大 論文集. 1991;14:413-430.
 38. 文流模. 歸脾湯의 抗stress 效果에 對한 實驗的 考察. 慶熙大學校 大學院. 1986.
 39. 吳尙勳. 歸脾湯의 五志相勝爲治效果에 關한 實驗的 研究. 慶熙大學校 大學院. 1988.
 40. Stone, E.A., Platt, J.E.. Brain adrenergic receptors and resistance to stress. Brain Res.. 1982;237:405-414.
 41. 서유현. 스트레스시 白鼠 視床下部에서의 카테콜아민과 세로토닌의 交替率에 對한 力動學的 研究. 대한내분비학회지. 1986; 1(2): 125, 131.