

洗心湯에 의한 腦 星狀細胞로부터 炎症性 細胞活性物質의 分泌 抑制 效果

김태현 · 김준한 · 강형원 · 류영수
원광대학교 한의과대학 신경정신과학교실

Studies on Inhibitory Effect of inflammatory Cytokines Secretion from Brain Astrocytes by *Sesim-Tang*

Taeheon Kim, Junhan Kim, Hyungwon Kang, Yeongsu Lyu

Dept. of Neuropsychiatry, College of Oriental Medicine, Won Kwang University

Cytokines are polypeptides which possess various biological properties affecting host defense function and response to disease. Inflammatory cytokines, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin(IL)-1 and IL-6 induce inflammation, fever, hypotension and pain when injected into animals or human subjects. When glial cell cultures were prepared from neonatal mice or rats, astrocytes were reported to produce these inflammatory cytokines to viral infection, lipopolysaccharide(LPS), or cytokines. The purpose of this study was to investigate the regulatory effect of these cytokines secretion from primary cultures of rat astrocytes. Substance P(SP) can stimulate secretion of TNF- α from astrocytes stimulated with LPS. *Sesim-Tang* significantly inhibited the TNF- α secretion by astrocytes stimulated with SP and LPS. IL-1 has been shown to elevate TNF- α secretion from LPS-stimulated astrocytes while having no effect on astrocytes in the absence of LPS. We therefore also investigated whether IL-1 mediated inhibition of TNF- α secretion from primary astrocytes by *Sesim-Tang*. Treatment of *Sesim-Tang* to astrocytes stimulated with both LPS and SP decreased IL-1 secretion significantly. The secretion of TNF- α by LPS and SP in astrocytes was progressively inhibited with increasing amount of IL-1 neutralizing antibody. Furthermore *Sesim-Tang* inhibited the IL-6 secretion by astrocytes stimulated with SP and LPS. The inhibitory effect of inflammatory cytokines by *Sesim-Tang*, observed in this study, might reflect an antiinflammatory activity and a reduction of various-type pains, fever etc. in the central nervous system.

Key word : 세심탕, 노화, 치매, Dementia, TNF- α , Astrocytes, IL-1, IL-6,

었고, 人間의 出生과 發育 成長 成熟 老化的 過程을 腎藏精氣의 盛衰로 說明하였으며¹⁾, 나이가 들어 腎氣가 점차 衰하여 陰精이 虧損되면 精이 缺乏되어 腦에 上衝하지 못해 髓海가 空虛해지는데 이런 正常生理機能의 失調나 減退는 頭痛, 眩暈, 耳鳴, 失眠, 健忘 등의 症狀과 함께, 甚하면 知能低下, 痴呆 등을 發하게 된다 하였다²⁾.

西洋醫學에서는 腦를 모든 生命活動을 統括하는 Control center로서 人體의 機能活動과 生理·病理 變化를 主管하며 認識, 思考, 判斷 등의 力動的인 意識活動과 함께 感情, 行動 그리고 더 나아가 高次元의인 精神世界까지도 담당하는 것으로 알려져 있다³⁾.

西洋醫學에서는 老化에 대한 여러 學說이 있으나 Korenchevsky는 老化를 生理的 老化和 病的 老化로 區分하여 老化의 病理的 形態를 痴呆라고 보았다³⁾. 이러한 痴呆를 惹起하는 여러 原因疾患으로는 腦의 退行性 變化, 腦血管障礙, 梅毒이나 流行性 腦炎과 같은 炎症性障礙, korsakoff 症候群과 같은 代謝性 內分泌疾患, 腫瘍, 外傷, 中毒 등이 있는데⁴⁾, 특히 大腦皮質을 侵犯하는 代表的 退行性 疾患인 알츠하이머병이나 피크병, 다발성 경화증 등의 神經病理疾患에는 중앙괴사인자 알파(Tumor necrosis factor- α , TNF- α), 인터루킨-1(Interleukin-1, IL-1) 그리고 인터루킨-6(Interleukin-6, IL-6) 등의 細胞活性物質들이 關與하는 것으로 알려져 있다⁵⁾.

神經傳達物質 및 神經由來의 炎症媒介物質로서 잘 알려져 있는 substance P(SP)는 炎症性 細胞活性物質인 TNF- α , IL-1 및 IL-6의 生成을 유발하고 中樞神經系의 損傷에 의한 SP 수용체 數의 增加에 影響을 미치며⁶⁾, TNF- α , IL-1 및 IL-6는 細胞內 炎症의 분자단계를 促進시키거나 增加시킴으로써 各種 炎症疾患, 痛症 및 發熱에 直接的으로 關與하는 것으로 알려져 있다⁷⁾.

洗心湯은 <辨證奇聞·呆病門>⁸⁾에 처음으로 收錄된 處方으로, 補精과 攻痰의 治法으로 痴呆治療에 활용되어 왔다. 그러나 洗心湯을 이용하여 腦 神經膠細胞로부터 分離된 炎症性 腦細胞活性物質에 대한 實驗的 研究는 아직 접해보지 못하

였다.

이에 著者は 韓醫學에서 痴呆등의 病症을 治療하는데 사용되었던 洗心湯의 效果를 糾明하기 위하여, 생쥐의 腦星狀細胞와 小膠細胞를 분리 배양한後, substance P(SP)와 Lipopolysaccharide(LPS)에 의한 TNF- α 의 分泌量을 측정하고, 腦星狀細胞에 SP와 LPS로 즉시 刺戟할 때 洗心湯煎湯液에 의한 炎症性 細胞活性物質인 TNF- α 와 IL-1, IL-6의 抑制 效果를 알아본 결과, 臨床的 重要性을 暗示하는 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 材料 및 方法

1. 實驗材料

1) 試藥 : SP, LPS, penicillin/streptomycin, Dulbecco's modified Eagle's medium(DMEM)은 Sigma Chemical Co.(Chicago, IL)에서 구입하였다. murine rIL-1, rIL-6, rTNF- α , polyclonal anti-murine IL-1 β , IL-6 및 anti-murine TNF- α 는 Genzyme(Cambridge, MA)에서 구입하였다. Hank's balanced salt solution 및 우태아 혈청은 Life Technologies(Grand Island, NY)에서, 배양용 플라스크 및 플레이트는 Nunc(Baperville, IL)에서 구입하였다.

2) 實驗動物 : 一次 神經膠細胞(primary glial cell) 培養을 위한 實驗動物은 Wistar계 임신한 생쥐를 대한실험동물센터(음성, 충북)에서 구입하여 출산 후 2~5일이 경과된 신생 생쥐를 이용하였다.

3) 洗心湯 煎湯液의 調製 : 本 實驗에 使用한 洗心湯은 圓光大學校 韓醫科大學 附屬 全州韓方病院에서 購入한 後 精選하여 약탕기에 適量의 蒸溜水를 넣고 70℃에서 5時間 달인 후 濾過하여 냉동 건조한 다음 4℃에 보관하여 實驗時 使用하였다. 煎湯液의 收率은 약 10.2%(w/w)이었다.

2. 實驗方法

1) 생쥐 腦의 星狀細胞 培養 : 1차 腦의 神經膠細胞 培養은 Fontana⁹⁾ 등의 方法에 따랐다. 즉 生後 2~3일째 되는 새끼 생쥐의 腦膜을 제거한 후 腦를 적출하여 파이펫으로 교반하며 잘게 부수어 分離하였다. 分離하여 얻은 細胞는 20% 우태아 혈청을 포함하는 DMEM 培養液에 浮遊시켜 직경 100mm의 細胞培養用 petri-dish에 분주하여 3일마다 새로운 培養液을 添加해 주면서 3주 동안 37°C, 5% CO₂ 조건에서 培養하였다. 培養 10일째에, 培養 dish에 부착된 神經膠細胞는 0.25% Trypsin-0.05% EDTA를 처리하였다. 上澄液을 제거한 후 조직 培養 plate에 1×10⁶cell/ml를 분주하여 CO₂ 배양기에서 3일 동안 培養하였으며 腦星狀細胞 培養液에 SP(1μM/ml), LPS(1μg/ml) 또는 洗心湯 煎湯液을 濃度別로 처리하여 實驗하였다.

2) 腦 小膠細胞의 培養 : 培養 神經膠細胞로부터 小膠細胞를 분리하기 위하여 배양 플라스크를 회전 교반기에서 800rpm으로 1시간 동안 흔든 다음, 새로운 플라스크에서 15분 동안 培養하였다. 플라스크에 부착된 細胞만을 回收하여 10% 우태아 혈청을 함유한 DMEM에 재현탁하여 實驗에 使用하였다.

3) substance P 製造 : substance P 溶液에 LPS 등의 오염이 되지 않도록 특별한 주의를 하면서 다음과 같이 제조하였다. 펩타이드 substance P를 0.01% acetic acid에 용해하였다. Acetic acid는 glacial acetic acid를 1/10,000로 희석한 다음 0.2μm filter로 여과하였다. substance P 저장용액(1mM)은 -20°C에 보관하여 使用 직전에 내독소가 없는 증류수에 희석하여 使用하였다.

4) TNF-α 測定 : 培養液內에서 生成된 TNF-α의 測定은 Scuderi¹⁰⁾ 등이 記述한 方法에 준하여 약간 변형된 ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay)로 실시하였다. 즉 anti-murine TNF-α capture mAb는 flat-bottomed 96-well plate

(Corning, Rochester, NY)에 coating buffer (0.02% sodium azide를 함유한 PBS, pH 7.2)를 이용하여 각 well당 최종농도 6.25ng으로 처리한 후 4°C에서 12시간 동안 코팅하였다. 코팅 후, 비특이적 결합부위를 막기 위하여 2% BSA를 함유한 PBS로 구성된 blocking buffer를 첨가하여 37°C에서 2시간 동안 차단하였다. 다시 0.05% Tween-20을 함유한 PBS로 조성된 세정완충액으로 4회 세척 후 재조합 murine TNF-α 표준액과 각 sample의 배양 上澄液을 각 well에 100μl씩 가하여 37°C에서 2시간 동안 培養하였다. 다시 0.05% Tween-20을 함유한 PBS로 4회 세척 후 rabbit-anti-murine TNF-α를 1% BSA를 함유한 PBS를 이용하여 7.8ng/ml 농도로 희석한 후 well에 처리하여 37°C에서 2시간 동안 培養하였다. 다시 세정완충액으로 7회 세척 후 phosphatase가 결합된 goat anti-rabbit IgG (Sigma Co.)를 100ng/ml 농도로 각 well에 처리한 다음 37°C에서 2시간 培養한 후 7회 세척하였다. 마지막 세척 후 0.05M NaHCO₃와 0.05 mM MgCl₂로 조성된 완충액에 용해시킨 p-nitrophenyl phosubstance Phate(PNPP) 발색제를 100 μl씩 각 well에 가하여 10분간 발색을 유도한 다음 ELISA reader를 利用하여 405nm 파장에서 TNF-α의 量을 測定하였다.

5) IL-1, IL-6 測定 : TNF-α 測定法과 같은 方法으로 測定하였다.

6) 統計學的 分析 : 모든 자료는 mean±S.E.로 나타내었으며, 統計學的 分析은 student's t-test로 行하였다. 유의수준은 P<0.05로 하였다.

III. 實驗 成績

1. LPS와 SP에 의한 TNF-α分泌의 上昇 效果

맨 먼저 腦 神經膠細胞로부터 분리한 腦 星狀細胞와 小膠細胞의 TNF-α의 分泌 조건을 확립하였다(Table I). LPS와 SP를 처리하지 않았을

때의 TNF- α 의 분비량은 星狀細胞가 0.096 \pm 0.036ng/ml이고 小膠細胞가 0.084 \pm 0.041ng/ml 이었다.

星狀細胞에 LPS 單獨 處理時에는 培養液중 0.133 \pm 0.008ng/ml의 TNF- α 의 분비를 刺戟했지만 非處理時의 0.096 \pm 0.036ng/ml에 비해 有意性이 없었고, LPS와 SP를 동시에 處理했을 때는 0.914 \pm 0.15ng/ml로 LPS 單獨 處理時 보다 顯著하게 TNF- α 의 분비량이 增加하였다(P<0.05).

星狀細胞에 SP 單獨 處理에 의해서도 0.12 \pm 0.025ng/ml로 TNF- α 의 분비에 別다른 影響을 미치지 못하였다.

Table I 에 나타낸 바와 같이 腦 小膠細胞도 神經膠細胞이지만 LPS를 單獨 處理하였을 경우에는 0.142 \pm 0.125ng/ml로 약간의 TNF- α 의 분비만을 刺戟하였을 뿐만 아니라, SP를 單獨 處理하였을 경우에도 0.069 \pm 0.054ng/ml의 TNF- α 의 분비만을 刺戟하였고, LPS와 SP를 同時에 가하여 培養했을 때도 TNF- α 의 분비량은 0.135 \pm 0.087ng/ml로 有意性있는 差異는 없었다. 本 研究에서는 腦 星狀細胞만을 分離하여 洗心湯 煎湯液이 TNF- α 의 분비에 미치는 影響을 研究하였다.

Table I . Effect of LPS and/or SP on TNF- α secretion by mouse astrocytes or microglia

Treatment		TNF- α secretion(ng/ml)	
LPS	SP	astrocytes	microglia
-	-	0.096 \pm 0.036	0.084 \pm 0.041
+	-	0.133 \pm 0.088	0.142 \pm 0.125
-	+	0.12 \pm 0.025	0.069 \pm 0.054
+	+	0.914 \pm 0.15*	0.135 \pm 0.087

Astrocytes and microglia fraction (2 \times 10⁵cells/well) were isolated as described in Materials and methods. The fractions were incubated for 18hr in medium alone or in medium containing LPS(1 μ g/ml) and/or SP(1 μ M). The supernatants were collected and frozen at -80 $^{\circ}$ C until assayed for TNF- α . Each datum value indicates the mean \pm S.E. of three separated experiments. There are significant differences between groups (P<0.05).

* : statistically significant differences from the control values at P<0.05

2. 洗心湯의 LPS와 SP에 의해 誘導되는 TNF- α 의 분비 抑制 效果

洗心湯 煎湯液에 의한 腦 星狀細胞로부터 TNF- α 의 분비 調節 效果를 分析하기 위해 腦 星狀細胞 培養液에 LPS(1 μ g/ml)와 SP(1 μ M) 및 다양한 濃度의 洗心湯 煎湯液을 附加하여 18시간 동안 培養한 다음 TNF- α 의 분비량을 ELISA 방법으로 測定하였다.

Fig. 1에 나타낸 바와 같이 洗心湯 煎湯液(1-1000 μ g/ml)은 腦 星狀細胞로부터 LPS와 SP에 의해 誘導되는 TNF- α 의 분비를 用量依存的으로 減少시켰다. 그러나 洗心湯 煎湯液 1000 μ g/ml 濃度에서는 오히려 抑制率이 減少하였다.

洗心湯에 의한 TNF- α 의 분비 抑制 效果는 10-1000 μ g/ml 濃度에서 統計學的으로 有意性있게 顯著하였다(P<0.05).

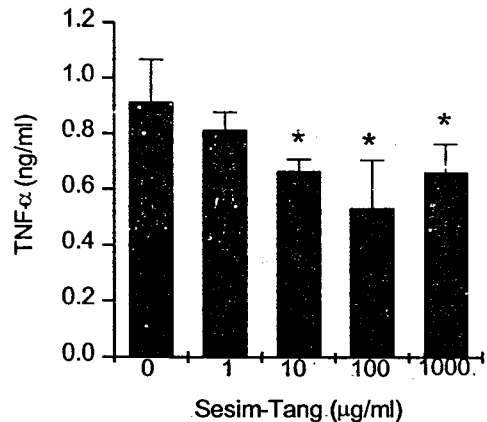


Fig. 1. Effect of Sesim-Tang on LPS plus SP induced TNF- α secretion in astrocytes. The cells (2 \times 10⁵cells/well) were incubated for 18hr in medium containing LPS(1 μ g/ml) plus SP(1 μ M) with various concentrations of Sesim-Tang and the supernatants were collected and frozen at -80 $^{\circ}$ C until assayed for TNF- α . Each datum value indicates the mean \pm S.E. of five separated experiments.

statistically significant differences from the control values at P<0.05

3. LPS와 SP에 의한 IL-1分泌의 上昇 效果

LPS, SP 및 다양한 濃度の 洗心湯 煎湯液을 添加하여 18시간 동안 培養한 다음 IL-6의 分泌量을 ELISA 방법으로 測定하였다.

다음은 洗心湯 煎湯液에 의한 腦 星狀細胞로부터 IL-1의 分泌 調節 效果를 分析하기 위해 腦 星狀細胞에 LPS(1 μ g/ml) 및 SP(1 μ M)를 添加하여 배양 上澄液에서 重要한 炎症性 細胞活性物質의 하나인 IL-1의 量을 測定하여 보았다.

먼저 LPS와 SP를 첨가하지 않은 경우의 腦 星狀細胞에서는 0.031 \pm 0.017ng/ml의 IL-1이 分泌되었다. 그리고 LPS만 單獨으로 刺戟하였을 때는 0.074 \pm 0.028ng/ml이 分泌되었으며, SP를 單獨으로 刺戟하였을 때는 0.025 \pm 0.009ng/ml의 IL-1이 分泌되었다. 그러나 LPS와 SP를 同時에 刺戟하였을 때는 腦 星狀細胞로부터 0.868 \pm 0.063ng/ml의 IL-1이 分泌되어 有意性있게 增加하였다. 이러한 結果는 Luber-Narod¹¹⁾ 등의 報告와 一致한다.

Table II. Effect of LPS and/or SP on IL-1 secretion by astrocytes

Treatment		IL-1 secretion (ng/ml)
LPS	SP	
-	-	0.031 \pm 0.017
+	-	0.074 \pm 0.028
-	+	0.025 \pm 0.009
+	+	0.868 \pm 0.063*

The cells (2 \times 10⁵ cells/well) were incubated for 18hr in medium alone or in medium containing LPS(1 μ g/ml) and/or. SP(1 μ M). The supernatants were collected and frozen at -80 $^{\circ}$ C until assayed for IL-1. Each datum value indicates the mean \pm S.E. of three separated experiments. There are significant differences between groups (P<0.05).

* : statistically significant differences from the control values at P<0.05

4. 洗心湯의 LPS와 SP에 의해 誘導되는 IL-1의 分泌 抑制 效果

洗心湯 煎湯液이 직접적으로 腦 星狀細胞로부터 IL-1의 分泌에 影響을 미치는가를 分析하기 위해, LPS와 SP 및 다양한 濃度の 洗心湯 煎湯液을 細胞에 處理한 다음에 培養液中 IL-1의 量을 測定하였다. 洗心湯 煎湯液(1-1000 μ g/ml)은 TNF- α 의 경우와 비슷하게 腦 星狀細胞로부터 IL-1의 分泌를 用量依存的으로 抑制하였으며 1000 μ g/ml 濃度에서는 오히려 抑制率이 낮았다 (Fig. 2). 그러나 洗心湯 煎湯液 10-1000 μ g/ml 濃度에서 모두 統計學的으로 有意性있는 抑制 效果를 나타냈다(P<0.05).

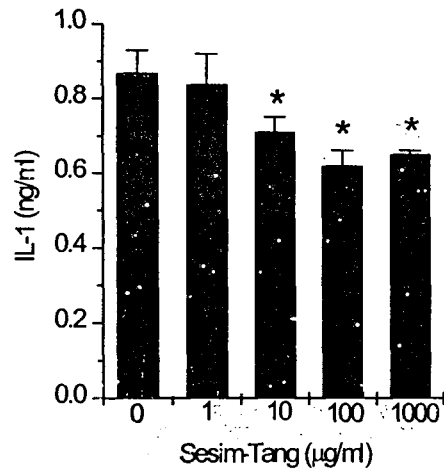


Fig. 2. Effect of Sesim-Tang on LPS and SP induced IL-1 secretion in astrocytes. The cells (2 \times 10⁵ cells/well) were incubated for 18hr in medium containing LPS(1 μ g/ml) plus SP(1 μ M) with various concentrations of Sesim-Tang and the supernatants were collected and frozen at -80 $^{\circ}$ C until assayed for IL-1. Each datum value indicates the mean \pm S.E. of five separated experiments.

* : statistically significant differences from the control values at P<0.05

5. 抗 IL-1 β 抗體의 TNF- α 分泌 抑制 效果

Bethea¹²⁾ 등은 中樞神經系에서 IL-1에 의한 TNF- α mRNA의 誘導 및 分泌調節能力을 報告하였다. 따라서 本 研究에서도 洗心湯 煎湯液에 의한 腦 星狀細胞로부터 TNF- α 의 分泌 抑制 效果가 IL-1 매개성 경로인가를 검토하기 위하여, 腦 星狀細胞에 抗 IL-1 β 抗體의 效果를 實驗하였다. 腦 星狀細胞 培養液에 LPS(1 μ g/ml)와 SP(1 μ M)를 처리한 다음 抗 IL-1 β 抗體를 부가하여 18 시간 후에 TNF- α 分泌量을 測定하였다.

Fig. 3에 나타낸 바와 같이 抗 IL-1 β 抗體를 處理한 群은 濃度 依存的으로 TNF- α 分泌量이 減少하였다. IL-1 β 抗體의 抑制 效果는 10-100 μ g/ml 濃度에서 顯著하게 抑制하여 統計學的 有意性이 있었다(P<0.05).

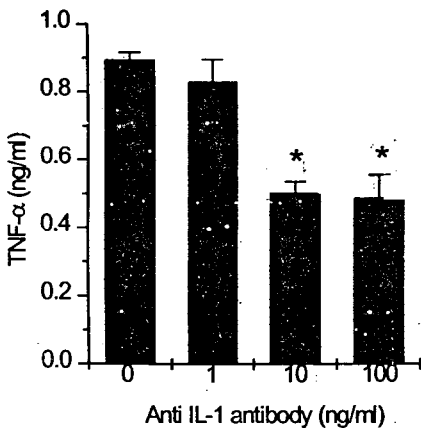


Fig. 3. Effect of IL-1 β antibody on LPS and SP induced TNF- α secretion in astrocytes. The cells(2 \times 10⁵cells/well) were incubated for 18hr in medium containing LPS(1 μ g/ml) plus SP(1 μ M) with various concentrations of IL-1 β antibody. The supernatants were collected and frozen at -80 $^{\circ}$ C until assayed for TNF- α . Each datum value indicates the mean \pm S.E. of three separated experiments.

* : statistically significant differences from the control values at P<0.05

6. 洗心湯의 LPS와 SP에 의해 誘導되는 IL-6 分泌 抑制 效果

洗心湯 煎湯液에 의한 腦 星狀細胞로부터 IL-6의 分泌調節 效果를 分析하기 위해 腦 星狀細胞에 LPS, SP 및 다양한 濃度の 洗心湯 煎湯液을 부가하여 18시간 동안 培養한 다음 IL-6의 分泌量을 ELISA 방법으로 測定하였다.

Fig. 4에 나타낸 바와 같이 洗心湯 煎湯液 (1-1000 μ g/ml)은 腦 星狀細胞로부터 LPS와 SP에 의해 誘導되는 IL-6의 分泌를 用量依存的으로 減少시켰다.

洗心湯에 의한 IL-6의 分泌 抑制 效果는 100-1000 μ g/ml 濃度에서 統計學的으로 有意性있게 顯著하였다(P<0.05).

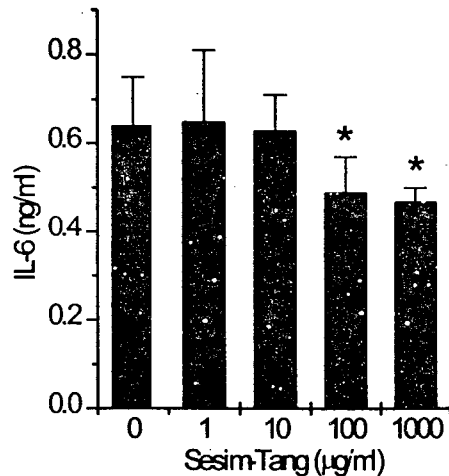


Fig. 4. Effect of Sesim-Tang on LPS plus SP induced IL-6 secretion in astrocytes. The cells (2 \times 10⁵cells/well) were incubated for 18hr in medium containing LPS(1 μ g/ml) plus SP(1 μ M) with various concentrations of Sesim-Tang and the supernatants were collected and frozen at -80 $^{\circ}$ C until assayed for IL-6. Each datum value indicates the mean \pm S.E. of seven separated experiments.

* : statistically significant differences from the control values at P<0.05

IV. 考 察

人類의 平均壽命 延長으로 인해 老齡人口가 점점 增加하게 됨에 따라 1999년 우리나라의 65세 이상 老人인구는 약 5.0%이며, 2000년대에는 약 6.8%, 2020년에는 거의 12%수준에 이를 것으로 추산되며¹³⁾ 老化에 따른 각종 老人性疾患을 비롯한 腦의 退行性 變化로 인한 여러 가지 醫學的 問題點들 또한 점점 增加하여 社會問題로 까지 대두되고 있다¹⁴⁾.

西洋醫學에서는 腦가 人間活動의 全領域을 統括하는 control center로서 人間의 高位精神機能인 大腦皮質에서의 神經細胞活動에 의해 발현된다고 認識하여 認識, 思考, 判斷 등의 力動的인 意識活動과 다양한 感情, 行動 그리고 더 나아가 高次元의인 精神世界까지도 담당하는 것으로 알려져 있다³⁾.

韓醫學에서는 이러한 腦에 대해 <素問·陰陽應象大論篇>¹⁵⁾에서는 “腎生骨髓”, <靈樞·海論篇>¹⁶⁾에서는 “腦爲髓之海”라고 하여 腦를 단순히 腎과 관련된 生理器官의 하나로써 보거나²⁾, <素問·五臟別論篇>¹⁵⁾에서와 같이 “或而腦髓爲臟 或而爲腑.....故藏而不瀉, 名曰奇恒之府”라고 하여 奇恒之府 중의 하나로써 인식하였다. 그러나 後代에 腦에 對한 認識이 進一步하여 明代의 李¹⁷⁾는 “腦爲元神之府 而鼻爲命門之竅”라고 하여 처음으로 腦가 神을 總括하는 主體의인 器官임을 말하였고, 清代의 王¹⁸⁾은 “人之記性 皆屬腦中”“小兒無記性者 腦髓未滿 高年無記性者 腦髓漸空”이라 하여 사람의 精神·思惟活動과 腦의 記憶간에 밀접한 關連이 있음을 말함으로써 오늘날의 西洋醫學的인 腦와 類似한 認識을 하였다. 특히 張¹⁹⁾은 “腦爲元神, 心爲識神, 腦中之神, 體也; 心中之神, 用也”라고 하여 人間의 高位精神機能인 ‘神明’을 元神과 識神으로 區別하여 腦와 心 모두가 精神機能을 主管한다는 心腦共主神明說을 主唱함으로써 腦와 心에 대한 進一步된 見解를 보여 주었고 臨床에서도 이를 적극적으로 活用하여 왔다.

一般的으로 老化란 生命體의 發育, 成長, 成熟과 同時에 進行되는 一連의 反應으로서 한 個體

에서 時間의 進行에 比例하여 일어나는 漸進的이고 內的인 退行性 變化이며, 外部環境에 대한 反應能力의 低下로 形態的, 機能的 退縮과 함께 豫備力과 適應力이 低下되어 死亡에 歸着되는 普遍的인 生理的 現象을 말한다²⁰⁾.

이러한 老化에 대해 韓醫學에서는 陰陽五行에 따른 生, 長, 化, 收, 藏의 자연적 變化過程으로 認識하였으며, 陰陽과 氣血의 不調和나 精神感動의 惡影響, 臟腑의 變化 및 飲食의 不節制등과 聯關시켜서 人間의 老化에 대해 說明하고 있다. 이와 관련된 기록으로는 <靈樞·衛氣失常篇>²¹⁾에서 “人年五十以上爲老”라 하여 50세를 老化가 이루어지는 時期로 보았고, <靈樞·天年篇>²¹⁾에서는 五臟의 老化 順序와 壽命이 100세임을 말하였으며, <素問·陰陽應象大論>²²⁾에서는 老化에 따른 각 臟器의 機能的·構造的 變化를, <靈樞·營衛生會篇>²¹⁾에서는 氣血變化에 의한 身體的 變化를, <素問·上古天真論>²²⁾에서는 ‘人間의 出生과 發育 成長 成熟 老化의 過程을 腎藏精氣의 盛衰로 說明하였다. 그러므로 腦는 全身을 主管하고 人體의 五臟六腑와 四肢百骸 및 五官九竅의 機能活動과 生理·病理變化를 主宰하므로 腦의 生理機能의 正常與否가 生命活動과 깊은 關係가 있다 하겠다.

腦의 病變은 이 같은 生理機能의 障礙나 失調로 나타나는데 <靈樞·海論篇>²¹⁾에서는 “腦爲髓之海 髓海有餘 輕輒多力 自過其度 髓海不足 則腦轉耳鳴 脛痠眩冒 目無所見 解惰安臥”라 하여 사람이 나이가 들어 稟賦不足하거나 腎氣가 점차 衰하여 陰精이 虧損되면 精이 缺乏되어 腦에 上衝하지 못함으로써 髓海가 空虛해지고 元神이 失養케 되어 神明이 聰明함을 잃으며 神識衰弱, 智力減退, 視·聽 및 言語應答遲鈍, 肢體活動不便 或 痿弱不用 등의 病的 症狀가 나타난다 하였다²⁾. 또한 腦의 이런 正常生理機能의 失調나 減退는 頭痛, 眩暈, 耳鳴, 失眠, 健忘 등의 症狀과 함께, 甚하면 知能低下, 痴呆 등을 發하는데, 그 主要原因에 對해서는 肝腎虛弱, 稟受不足, 心脾陽虛, 痰濁, 瘀血이라고 하였고, 老年에 이르러 心, 血, 脈三者의 機能 協調低下로 心氣와 心血이 不足하게

되면 神不守舍하게 되어 항상 心悸, 氣短, 健忘, 驚惕이 있게 된다고 하였다²³⁾.

西洋醫學에서는 老化의 定義가 學說마다 다르기는 하나 대체로 다음과 같이 2가지로 區分된다. 즉 하나는 加齡現象(aging)이라고 하여 受精에서 죽음까지의 生體의 變化를 말하는 것이고, 다른 하나는 狹義의 老衰(senescence)로서 成熟期 이후의 生體의 變化를 말하는 것이다. 老化의 發生原因도 또한 아직 充分히 糾明되지 못해 여러 假說이 존재하는데 크게 나누어 보면 細胞와 細胞下單位의 老化說과 生體의 抑制, 調節機構와 관련된 個體單位에서의 老化學說이 있다. 前者에는 老化가 遺傳적으로 豫定되어 不可逆적으로 經過한다는 遺傳學說, 體細胞 遺傳子の 突然變異가 쌓여서 細胞의 機能障病가 發生한다는 體細胞突然變異說, 老化色素(lipofuscin)등의 細胞 體內蓄積에 의한 代謝產物蓄積說, 體內 蛋白質 合成에 異常이 생겨 老化가 發生한다는 error破壞說, 物質과 機能이 時間이 지남에 따라 磨耗된다는 磨耗說, 自由遊離基들에 의해 老化가 發生한다는 自由遊離基說 등이 있고, 後者에는 免疫機能이나 中樞神經系의 低下로 인한 生體防禦機構 혹은 調節機構의 障病說, 過去에 받은 스트레스 혹은 疾病의 總合이 老化라는 스트레스說 등이 있다²⁰⁾.

老化에 따른 여러가지 身體의인 變化로는 특히 腦神經系統에서 腦의 重量이 年齡增加에 따라 60세 以上에서 平均 100g이 減少하며 老年痴呆의 경우는 100g 以上の 減少를 招來하고, 神經細胞數의 減少, 腦室의 擴大, 腦回轉의 萎縮, 神經軸索의 萎縮, Alzheimer形 神經原纖維의 變化, 細胞內 朊입체의 形成 등의 沈着物의 形成, 神經細胞內의 老化色素沈着, 老人性 神經斑, Lewy小體 등이 出現하는 組織病理學的 變化 以外에도 動脈內膜의 細胞增殖과 肥厚, 動脈內膜下層과 內彈力膜의 纖維化와 退行性變性등의 腦血管性 變化 그리고 Cholinergic系, Noradrenergic系, Dopamin과 같은 神經傳達物質의 減少 등 生化學的 變化를 誘發시키는 것으로 알려져 있다²⁰⁾. 특히, 大腦皮質을 侵犯하는 代表的 退行性 疾患인 알츠하이머 병이나 피크병, 다발성 경화증, 에이즈, 梅毒, 流

行性 腦炎과 같은 腦의 炎症性障病 등은 腦의 退行性 變化로 인한 痴呆의 原因 疾患들로 認識되고 있는데²⁰⁾ 이런 다양한 神經病理疾患에는 TNF- α , IL-1 그리고 IL-6등의 細胞活性物質들이 關與하는 것으로 알려져 있다⁵⁾.

腦 星狀細胞는 中樞神經系에서 均衡된 恒常性 環境의 維持를 위하여 중요한 機能을 하고 있다. 星狀細胞가 免疫適應細胞로서 機能을 수행할 수 있는 것은 다양한 免疫調節 細胞活性物質을 合成하고 또 그들과 反應할 수 있는 능력이 있기 때문으로, 리포다당질, 바이러스 등에 反應하여 TNF- α , IL-1, IL-6 등을 分泌한다²⁴⁾. 神經病理疾患 중에서 알츠하이머병은 TNF- α 와 IL-1이 腦脊髓液에 增加되어 있고, 主組織適合抗原의 非正常的 發顯이 나타나며, IL-1은 β -amyloid 遺傳子の 發顯을 促進시킨다²⁵⁾. 多發性硬化證에서는 TNF- α 가 乏枝神經膠(oligodendrocyte)를 死滅시키고 髓素(myelin)를 파괴시킬 것으로 생각되고²⁶⁾, 에이즈와 관련된 痴呆(dementia) 患者에 있어서도 腦脊髓液에 이들 物質이 역시 增加되어 있고, 非正常的인 主組織適合抗原의 發顯이 일어나며, TNF- α 는 培養한 腦小膠細胞에서 HIV-1의 發顯을 增加시킨다. 痛症과 관련해서는 頭痛患者의 血清에서 TNF- α 와 IL-1이 增加되어 있고⁷⁾, 류마티스나 痛症을 호소하는 痛患者의 血清에서도 TNF- α 와 IL-1, IL-6가 增加되어 있으며²⁷⁾, 痛覺過敏이나 異質痛을 誘發한 실험동물의 腦와 脊髓에서도 TNF- α 와 IL-1이 增加되어 있다²⁸⁾.

SP는 神經系에서 神經傳達物質 및 神經由來의 炎症媒介物質로서 잘 알려져 있는데, 中樞神經系의 損傷에 의한 SP 收容體 수의 增加에 影響을 미치며⁶⁾, 中樞神經系에 廣範圍하게 分布되어 TNF- α , IL-1, IL-6와 같은 炎症性 細胞活性物質의 生成을 刺戟함으로써 中樞神經系의 炎症 進行과 痛症 및 發熱에 影響을 미칠 것이 예상된다²⁹⁾. 姜³⁰⁾ 등은 이미 腦의 星狀細胞와 小膠細胞에 SP와 LPS를 刺戟하였을 때 주로 星狀細胞에서 TNF- α 와 IL-1이 多量 分泌되는 것을 報告하였고, 최근에는 頭痛에서 이들 炎症性 細胞活性物質의 直接的인 關聯성이 報告되고 있다⁷⁾.

痴呆는 프랑스 醫學者인 Pinel에 의해 처음으로 記述되었으며 單一 疾患이기보다는 認知機能(cognitive function)의 低下를 나타내는 여러 疾患들에 對한 보다 包括的인 概念으로서, Korenchevsky는 老化를 生理的 老化와 病的 老化로 區分하여 老化의 病理的 形態를 痴呆라고 보았다³⁾. 이러한 痴呆는 意識이 淸明한 狀態에서 全般的인 認知機能의 障礙를 나타내는 疾患으로 보통 慢性, 또는 進行性 腦疾患에 의해 發生되며 記憶, 思考, 指南力, 理解, 計算, 學習, 言語, 判斷 등 多數의 高位 大腦機能에 障礙가 나타나는 症候群이며, 여러 原因에 의해 發病할 수 있는데 痴呆를 惹起하는 原因疾患으로는 腦의 萎縮性 變化, 腦血管障礙, 梅毒이나 流行性 腦炎과 같은 腦의 炎症性障礙, korsakoff 症候群과 같은 代謝性 內分泌疾患, 腫瘍, 外傷, 中毒 등이며 이중 腦萎縮性變化에 의한 老年痴呆와 腦血管性 痴呆가 많은 比率을 차지하고 있다⁴⁾.

韓醫學에서 痴呆에 대한 最初의 기록은 明代 張³¹⁾의 <景岳全書·雜病模, 癲狂痴狀篇>에 痴狀란 病名으로 처음 언급되었으며 以後, 呆病, 癲狂, 健忘, 虛勞 등의 範疇에서 다루어졌는데³²⁻³⁴⁾, 清代의 陳³²⁾은 그의 著書 <石室秘錄>에서 呆의 症狀와 함께 治療에서 治痰의 중요성을, 錢³³⁾은 <辨證奇聞全書>에서 呆病의 病因病機와 症狀에 관하여 비교적 자세한 설명을, 黃³⁵⁾등의 <實用中醫內科學>에서는 “痴呆于稱呆病..... 數日不之飢餓等 此類患者多不能獨自處理日常生活 甚至不能 抵禦危險傷害” 이라 定義하였다. 主된 原因으로서는 陳³²⁾은 呆病의 主要原因을 痰으로 보았고, 錢³³⁾은 肝氣鬱結과 胃氣衰退로 胸中の 痰이 鬱滯되어 痴呆가 發한다고 하였으며, 黃³⁵⁾등은 肝腎不足을 老年 痴呆의 主要한 病因으로 보았다. 이와 같이 人間的 老化와 腦의 退行性 病變과 깊이 관련되어 있는 痴呆의 病因病機는 痰의 生成이 腦에 停滯됨으로 인해 各種 症狀이 나타나고 臟腑의 老弱은 肝腎不足이 重要하게 作用하고 있음을 알 수 있다³⁶⁻³⁸⁾.

韓醫學에서 腦에 關한 최근의 研究로는 記憶障礙³⁶⁾, 健忘³⁷⁾, 痴呆³⁸⁾ 등을 中心으로 進行되고 있

으며 특히 實驗的 研究로는, 우³⁹⁾는 調胃升清湯을 白鼠에 投與하여 學習과 記憶을 增進시키는 效果가 있음을, 金⁴⁰⁾은 洗心湯이 腦細胞에서 oxygen free radical에 대한 抗酸化作用을 통해 老化에 治療效果가 있음을, 黃⁴¹⁾은 遠志가 腦神經膠細胞로부터 分泌된 炎症性 腦細胞活性物質에 대한 抑制效果가 있음을 報告하였고, 이외에도 多數의 연구보고가 發表된 바 있다.

洗心湯이 처음으로 수록된 處方은 <辨證奇聞·呆病門>⁸⁾으로 “終日愁愁 忽不言不語 不食不飲 忽笑忽歌 忽愁忽哭” 등의 症狀을 治療하는데 使用하였으며, <實用中醫內科學>³⁵⁾에서는 “本方 補精與攻痰病重—補正是益脾胃之氣以生心氣 功痰是滌湯干優心官之濁邪 再加養心之品以治痴呆”라 하였다.

洗心湯의 構成藥物을 살펴보면 人蔘⁴²⁾은 大補元氣, 安精神, 安魂魄하며, 白茯苓⁴²⁾은 寧神定志, 開心益智, 眼昏養神하고, 半夏⁴²⁾는 除濕化痰, 開竅發表, 和胃健脾하고, 神麩⁴²⁾은 健脾煖胃, 養胃氣하며, 甘草⁴²⁾는 和中毒毒, 補脾胃하고, 附子⁴²⁾는 回陽退陰, 補命門相火하고, 石菖蒲⁴²⁾는 豁痰開竅, 開心竅하며, 酸棗仁⁴²⁾은 補肝膽, 斂汗寧神, 助陰氣하며, 陳皮⁴²⁾는 燥濕理氣, 和中消痰하는 效能이 있다.

따라서 臨床에서 痴呆, 健忘등의 精神·神經系統 疾患에 多用하고 있는 洗心湯의 腦 疾患에 對한 作用 與否를 알아보고자 먼저 本 實驗에 착수하게 되었는데, 洗心湯 煎湯液이 腦 星狀細胞로부터 LPS와 SP의 同時刺戟에 의해 生成되는 炎症性 細胞活性物質인 TNF- α 및 IL-1, IL-6의 分泌를 用量依存的으로 有意性있게 抑制하는 것을 觀察하였다(Fig. 1, 2, 4). 또한 腦 星狀細胞로부터 TNF- α 및 IL-1의 分泌에는 LPS의 刺戟이 필요하고 SP와의 同時刺戟에 의해서 더욱 上昇的인 效果를 나타내는 것을 確認하였고(Table I, II), Torrens⁴³⁾등의 보고와 같이 本 實驗에서도 一次-混合 神經膠細胞에서 SP의 結合部位를 발견했으나, 腦 小膠細胞에서는 SP의 收容體를 檢出할 수 없었다. 이러한 結果는 SP 收容體가 腦의 星狀細胞에 있다는 것을 意味하기 때문에

本 實驗結果와 높은 相關性이 있음을 알 수 있다.

IL-1은 신경성장인자(nerve growth factor) 및 SP 유전자의 발현을 調節하는 것으로 알려져 있으며, IL-1과 TNF- α 는 星狀細胞에 대한 강력한 mitogen이고 glial fibrillary acidic protein 유전자 발현을 調節할 것으로 豫想하고 있다⁴⁴. 이러한 結果들은 IL-1과 TNF- α 가 이들 세포에서 paracrine 및 autocrine 效果에 의한 것일 것이다.

洗心湯 煎湯液에 의한 腦 星狀細胞로부터 TNF- α 의 分泌 抑制 效果가 IL-1 매개성 경로 인가를 分析하기 위하여 腦 星狀細胞에서 IL-1 β 抗體의 效果를 實驗하였는데, IL-1 β 抗體의 抑制 效果는 10-100 μ g/ml 濃度에서 顯著하였다($P < 0.05$). 이는 IL-1 抗體에 의해 SP 誘導性 TNF- α 分泌의 增加가 抑制됨을 말하는 것으로 IL-1은 TNF- α 增加를 매개하는 役割을 하는 것으로 思料된다(Fig. 3). 따라서 以上과 같은 實驗結果는 SP가 中樞神經系의 神經에서 生成되는 神經傳達 物質로서 炎症反應에 關與하는 중요한 分子임을 意味하는 證據로써, 洗心湯 煎湯液에 의한 腦 星狀細胞로부터 炎症性細胞活性物質의 分泌調節 效果는 臨床적으로 매우 큰 重要性이 있다 하겠다.

최근 Sharief⁴⁵ 등은 활성화상태(active) 多發性 硬化證 患者의 腦脊髓液에 存在하는 TNF- α 의 量이 안정상태(stable) 多發性硬化證 患者 및 正常 對照群보다 顯著히 높은 수준인 것을 報告하였고, 이러한 發見은 활성화상태(active) 多發性 硬化證에서 病理學的인 變化를 TNF- α 의 測定에 의해 認識할 수 있는 중요한 指標를 제공해준다. 또한 TNF- α 는 탈수초화(demyelination)에 있어서 중요한 役割을 하고 있음을 豫상할 수 있다. 뿐만 아니라 炎症性細胞活性物質과 痛症의 直接的 關聯性도 최근의 많은 臨床報告와 實驗報告에서 볼 수 있다^{7,27,28}.

一般的으로 腦는 免疫學的으로 保護되는 器官으로 생각되고 있으나 腦細胞 中에는 免疫反應에 직접 關與하는 경우도 있다. 活性化된 腦星狀細胞는 IL-1을 合成하고 分泌한다⁹. 中樞神經系에서 이 細胞活性物質의 生成은 TNF- α 와 같은 다

른 炎症性 媒介物質들의 誘導를 통하여 炎症性 免疫反應 誘發을 더욱 增進시킨다⁴⁶.

以上の 實驗結果를 綜合해보면 洗心湯 煎湯液이 腦 星狀細胞에서 TNF- α 分泌量은 물론 또 다른 중요한 炎症性 細胞活性物質인 IL-1, IL-6의 分泌量도 抑制하기 때문에 이에 對한 보다 더 많은 研究가 進行된 다음, 各種 炎症性 腦疾患 및 이로 인한 腦의 退行性 病變인 老化나 痴呆등의 治療에 대해서도 有用하게 臨床 應用이 可能할 것으로 생각된다.

V. 結 論

本 研究에서는 먼저 腦 星狀細胞를 利用하여 SP와 LPS에 의해 유도되는 TNF- α 의 分泌量의 調節을 檢討한 후, 이어서 腦 星狀細胞에 SP와 LPS를 同時에 刺戟할 때 洗心湯 煎湯液의 添加에 의한 炎症性 細胞活性物質인 TNF- α 와 IL-1, IL-6의 抑制 效果 및 그 機轉을 알아보기 위한 實驗을 修行한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 腦 星狀細胞에서 LPS와 SP의 刺戟에 의해 중요한 炎症性 細胞活性物質로 알려진 TNF- α , IL-1 및 IL-6의 分泌가 促進하였다.

2. 洗心湯 煎湯液은 腦 星狀細胞로부터 LPS와 SP의 刺戟에 의하여 分泌되는 TNF- α 의 分泌를 抑制하였다.

3. 洗心湯 煎湯液은 腦 星狀細胞로부터 LPS와 SP의 刺戟에 의하여 分泌되는 IL-1의 分泌를 抑制하였다.

4. 洗心湯 煎湯液에 의한 腦 星狀細胞로부터 TNF- α 의 分泌 抑制 效果는 IL-1의 매개에 의해 일어났다.

5. 洗心湯 煎湯液은 腦 星狀細胞로부터 LPS와 SP의 刺戟에 의하여 分泌되는 IL-6의 分泌를 抑

制하였다.

以上の 研究結果를 綜合하여 보면, 洗心湯 煎湯液은 腦의 炎症을 誘發하는 것으로 알려진 炎症性 細胞活性物質의 生成을 抑制하였으므로, 各種 炎症性 腦疾患 및 이로 인한 腦의 退行性 病變인 老化나 痴呆등의 治療에 對해서도 臨床의 活用이 可能할 것으로 생각되며 向後 이에 대한 지속적인 研究가 進行되어져야 할 것으로 思料된다.

VI. 參 考 文 獻

1. 魏明外 : 眞氣와 養生抗老化, 서울, 一中社, 中醫雜誌, 4:101-103, 1994.
2. 李清福·劉渡舟 編著 : 中醫精神醫學, 天津, 天津科學技術出版社, pp.211-212, 1988.
3. 黃義完外 : 東醫精神醫學, 서울, 現代醫學書籍社, pp.256-271, 327-330, 1992.
4. 이근후 : 最新臨床精神醫學, 서울, 하나의학사, p.138, pp.216-228, 1988.
5. Lotz, M., Vaughan, J. H. and Carson, D. A. Effect of neuropeptides on production of inflammatory cytokines by human monocytes. *Science* 241, 1218. 1988.
6. Mantyh, P. W., Johnson, D. J., Boehmer, C. G., Catton, M. D., Vinters, H. V., Maggio, J. E., Too, H. -P. and Vigna, S. R. Substance P receptor binding sites are expressed by glia in vivo after neuronal injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86, 5193. 1989.
7. Martelletti, P., Stirparo, G., Giacobuzzo, M. Proinflammatory cytokines in cervicogenic headache. *Funct. Neurol.* 14(3), 159. 1999.
8. 陳士擇 : 國譯辨證奇聞, 서울, 大原出版社, pp.136-138, 1989.
9. Fontana, A., Kristensen, F., Dubs, R., Gemsa, D. and Webew, E. Production of prostaglandin E and an interleukin-1 like factor by cultured astrocytes and C-6 glioma cells. *J. Immunol.* 129, 2413. 1982.
10. Scuderi, P., Sterling, K. E., Lam, K. S., Finley, P. R., Ryan, K. J., Ray, C. G., Petersen, E., Slymen, D. J. and Salmon, S. E. Raised serum levels of tumor necrosis factor in parasitic infections. *Lancet* 2, 1364. 1986.
11. Lubber-Narod, J., Kage, R. and Leeman, S. E. Substance P enhances the secretion of tumor necrosis factor- α from neuroglial cells stimulated with lipopolysaccharide. *J. Immunol.* 152, 819. 1994.
12. Bethea, J. R., Chung, I. Y., Sparacio, S. M., Gillespie, G. Y. and Benveniste, E. N. Interleukin-1 beta induction of tumor necrosis factor-alpha gene expression in human stroglioma cells. *J. Neuroimmunol.* 36, 179. 1992.
13. 통계청 : 한국통계연감, 통계청, 제 38호, p.40, 41, 362, 1991.
14. 신명기 外 2人 : 老人精神障碍患者의 추적 治療實態에 대한 考察, 神經精神醫學, 34(3): 663-670, 1995.
15. 楊維傑編 : 黃帝內經譯解(素問), 서울, 成輔社, pp.i-12, 42-61, 100-103, 131-145, 206-211, 455-468, 701-704, 1980.
16. 楊維傑編 : 黃帝內經譯解(靈樞), 서울, 成輔社, pp.84-89, 104-145, 280-283, 1980.
17. 李時珍 : 本草綱目, 서울, 高文社, pp.603-604, 1973.
18. 王清任 : 醫林改錯, 臺聯, 國風出版社, pp.22-25, 1975.
19. 程如海 : 略論張錫純心腦共主神明說, 北京, 北京中醫藥大學學報, 19(6): 12, 1996.
20. 徐舞圭 : 成人病 老人病學, 서울, 高麗醫學, pp. 10-13, 225-228, 1992.
21. 洪元植 譯 : 黃帝內經靈樞解釋, 서울, 高文社, p.109, pp.234-235, 1982.
22. 洪元植 譯 : 黃帝內經素問解釋, 서울, 高文

- 社, p.37, pp.41-42, 1980.
23. 李聰甫 外 : 傳統老年醫學, 北京, 湖南科學出版社, pp.174-177, 1986.
24. Fontana, A., Frei, K., Bodmer, S. and Hofer, E. Immune-mediated encephalitis; on the role of antigen-presenting cells in brain tissue. *Immunol. Rev.* 100, 185. 1987.
25. Forloni, G., Demicheli, F., Giorgi, S., Bendotti, C., and Angeretti, N. Expression of amyloid precursor protein mRNAs in endothelial, neuronal, and glial cells: modulation by interleukin-1. *Brain Res. (Mol. Brain Res.)* 16, 128. 1992.
26. Selmaj, K. W. and Raine, C. S. Tumor necrosis factor mediates myelin and oligodendrocyte damage in vitro. *Ann. Neurol.* 23, 339. 1988.
27. Honore P., Roger SD., Schwei MJ., Salak-Johnson JL., Luger NM., Sabino MC., Clohisy DR., Mantyh PW. (2000) Murine models of inflammatory, neuropathic and cancer pain each generates a unique set of neurochemical changes in the spinal cord and sensory neurons. *Neuroscience.* 98(3), 585-598.
28. DeLeo JA., Rutkowski MD., Stalder AK., Campbell IL. (2000). Transgenic expression of TNF by astrocytes increases mechanical allodynia in a mouse neuropathy model. *Neuroreport.* 11(3), 599-602.
29. Marriott D, Wilkin GP, Coote PR, Wood JN, *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res*, 21B:739-741, 1991.
30. 姜亨沅 : 天門冬에 의한 腦神經細胞로부터 炎症性 細胞活性物質 分泌의 抑制 效果, 서울, 東醫神經 精神科學會誌, 9(1);73-82, 1998.
31. 張介賓 : 國譯 景岳全書 第三冊, 서울, pp.841-849, 1992.
32. 陣士鐸 : 國譯石室秘錄, 서울, 書苑堂, p.102, 1984.
33. 錢鏡湖 : 辨證奇聞全書, 서울, 甘地出版社, pp.233-235, 1990.
34. 李挺 : 編註醫學入門(卷二), 서울, 大成文化社, pp.180-182, 1984.
35. 黃大東 外 : 實用中醫內科學, 上海, 上海科學技術出版社, pp.378-381, 1989.
36. 柳泳秀外 : 記憶障礙에 關한 東·西醫學的 比較, 研究, 東醫神經精神科學會誌, 7(1): 155-166, 1996.
37. 崔龍煥 : 健忘의 辨證分型에 對한 研究, 서울, 大韓韓醫學會誌, 17(1): 374-406, 1996.
38. 金利和外 : 癡呆治療의 最近 研究動向에 關한 考察, 大韓鍼灸學會誌 14(2):115-126, 1997.
39. 우주영外 : 調胃升清湯이 원취의 방사형 미로 학습과 기억에 미치는 영향, 서울, 東醫神經精神科學會誌, 8(1):69-79, 1997.
40. 金聖賢 : 洗心湯이 腦組織의 酸化作用에 미치는 影響, 서울, 東醫神經精神科學會誌, 8(2): 39-50, 1997.
41. 黃始榮 : 遠志에 의한 腦 星狀細胞로부터 炎症性 細胞活性物質 分泌의 抑制 效果에 關한 研究, 서울, 東醫神經精神科學會誌, 10(1): 95-103, 1999.
42. 申佶求 : 申氏本草學, 서울, 壽文社, p.1, 16, 23, 68, 501, 514, 515, 697, 725, 1982.
43. Torrens, Y., Beaujouan, J. C., Saffroy, M., Daguët de Montety, M. C., Bergstrom, L. and Glowinski, J. (1986) Substance P receptors in primary cultures of cortical astrocytes from the mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83, 9216.
44. Giulian, D., J. Woodward, D. G. Young, J. F. Krebs, and L. B. Achman. (1998) interleukin-1 injection into mammalian brain stimulates astrogliosis and neovascularization. *J. Neurosci.* 8, 2485.
45. Sharief, M. K. and Thompson, E. J. (1992) In vivo relationship of tumor necrosis factor- α to blood-brain barrier damage in

- patients with active multiple sclerosis. J. Neuroimmunol. 38, 27.
46. Chung, I. Y. and Benveniste, E. N. (1990) Tumor necrosis factor-alpha production by astrocytes: induction by lipopolysaccharide, interferon-gamma and interleukin-1. J. Immunol. 144, 2999.