

동의신경정신과 학회지  
J. of Oriental Neuropsychiatry  
Vol. 12. No. 2. 2001

## 憂鬱症 모델 흰쥐에 대한 歸脾溫膽湯의 實驗的 研究

차운주, 김종우, 황의완, 김현택\*, 박소영\*, 김민정\*  
경희대학교 한의과대학 신경정신과, 고려대학교 심리학과\*

### The Effect of Guibiondamtang(歸脾溫膽湯) in an Animal Model of Depression using Chronic Mild Stress

Younju Cha, Jongwoo Kim, Weiwan Whang, Hyuntaek Kim\*,  
Soyoung Kwak\*, Minjung Kim\*

Dept. of Oriental Neuropsychiatry, Kyung Hee University, Dept. of Psychology, Korea University\*

This study was performed to investigate the anti-depression effect of Guibiondamtang in rat model of depression. The rats in the experiment were stratified into 3 groups, ie, Guibiondamtang, saline, normal(non-stressed) groups. Chronic exposure to mild unpredictable stress such as white noise, flashing lights and restriction of food and water, causes the behavioral symptoms correspondent to depression. Consumption of 1% sucrose solution fell in rats exposed to CMS for 4 weeks. In the open field test, the exploratory activity ie. locomotion and centering decreased after CMS. We then evaluated the sucrose consumption and activity during 4 weeks of treatment with experimental drugs.

The results were as follows :

- 1) There was no relation between sucrose intake and weight.
- 2) The Guibiondamtang(歸脾溫膽湯) group reinstated sucrose consumption within 5-6 weeks while having no influence on sucrose intake in normal group.
- 3) The Guibiondamtang(歸脾溫膽湯) group restored some exploratory activity in the open field test.
- 4) The Guibiondamtang group had a-reduced potentiated startle response.

### I. 緒 論

憂鬱症은 비교적 객관적 상황과는 관계없이 일어나는 정서적 병리현상으로 환자의 모든 생활이 우울한 기분으로 덮여 있고<sup>1)</sup>, 흥미가 감소하고,

無快感症(anhedonia)이 되며<sup>2)</sup>, 정신운동의 저하, 염세감, 절망에 사로잡히게 되고, 자살의욕을 느껴 자살기도에 까지 이르는 질병인데, 식욕저하, 불면, 변비, 성욕감퇴 등 다양한 신체적 증상을 보인다<sup>3)</sup>.

韓醫學에서는 鬱症이 憂鬱症과 유사한 증상을 보이는데, 鬱이란 抑鬱되고 침울한 정신상태로 인해 모든 生理機能이 沈滯되는 현상으로<sup>4,5)</sup> 七情이 鬱結되어 오며<sup>6)</sup>, 氣血의 鬱滯로도 發生한다<sup>7,8)</sup>.

교신저자 : 차운주, 서울특별시 동대문구 회기동 1번지  
경희의료원 한방병원 신경정신과학교실(Tel.  
02-958-9188, E-mail. kimnptao@netgo.com)

임상적 분류는 實證과 虛證으로 나눌 수 있는데 病期가 길어진 虛證에서는 不安, 不眠, 多思등의 症狀으로 心血不足이나 心脾兩虛 등으로 發病한다<sup>9,10</sup>.

본 實驗에서 사용된 歸脾溫膽湯은 歸脾湯과 溫膽湯의 合方으로서, 寧心·健脾 益氣하고 補血 養心하는 작용<sup>11,12</sup>으로 임상적으로 血虛性 및 스트레스로 유발된 질환 등에 운용하고 있어 만성적 스트레스가 가해진 憂鬱症에 유효할 것으로 推定되어 選定하였다.

憂鬱症의 실험적 연구로는 최근에 항우울약물의 작용기전연구<sup>13,14</sup>와 생화학적 양상<sup>15,16</sup>과 행동심리학적인 연구<sup>17,18</sup>에 대해 많은 실험들이 보고되었다. 그 중 쥐에게 예측 불가능한 스트레스를 만성적으로 가하여 우울증에 해당하는 행동변화를 유발하는 chronic mild stress(이하 CMS) 모델을 사용하여 국외에서는 Munoz 등<sup>16,19,20</sup>이, 국내에서는 이 등<sup>21,22</sup>이 실험하였다.

歸脾溫膽湯의 실험적 연구로는 김<sup>23</sup>은 尿中の catecholamine 含量을, 조<sup>24</sup>등은 體重變化와 攝取量 및 胃潰瘍을, 조<sup>25</sup> 등은 血漿내 catecholamine, 체중의 변화 및 免疫反應을, 김<sup>26</sup> 등은 血清중 catecholamine, triiodothyronine(T<sub>3</sub>), thyroxine(T<sub>4</sub>)등을 지표로 하여 抗스트레스 效能을 보고한 바 있으나, 憂鬱症에 관한 實驗의 研究는 시도되지 않았다.

이에 저자는 歸脾溫膽湯이 CMS 처치로 유발된 憂鬱症狀인 無快感症에 대한 효과와 開放場(open-field)에서의 行動反應, 驚愕反應 등에 미치는 영향을 관찰한 바 有意한 효과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## II. 實驗

### 1. 動物 및 藥材

#### 1) 動物

대한실험동물센터에서 공급되는 Sprague-Dawley 종 흰쥐 수컷을 피험동물로 이용하였다. 생후 8 주된 200-250g의 흰쥐를 구입하여, 일주일 동안

실험실 내 사육실 조건에 적응하도록 하면서, 동시에 핸들링(handling)절차를 통해 실험자와의 접촉에 익숙해지도록 하였다. 1주일의 적응기간 동안 쥐들은 4마리씩 집단사육상자(42×26×18cm)에서 생활하다가, CMS 절차가 시작되면서부터는 1마리씩 개별사육상자(26×20×13cm)에서 지내도록 하였다. 사육실의 온도는 섭씨 21±2, 습도는 40-50%로 항상 유지하며, 공기정화기와 환풍기가 설치되어 있다. 밤과 낮의 주기는 12시간이 되도록 하되, 야행성인 쥐의 습성을 고려하여, 주로 실험이 진행되는 낮 시간이 밤 주기에 해당되도록 하였다. 실험절차에 따라 예외는 있으나, 그 외의 경우에는 물과 먹이를 마음대로 먹을 수 있게 공급하였다.

#### 2) 藥材

이 실험에서 사용한 약재는 시중에서 구입하여 정선한 것을 사용하였다. 처방의 내용은 東醫寶鑑<sup>7)</sup>에 수록된 歸脾湯과 溫膽湯의 處方重量을 기준으로 하였으며 처방내용과 한 침에 해당하는 분량은 Table I 과 같다(1돈은 4.0g).

Table I. Contents of Guibiondamtang

藥名	生藥名	用量
半夏	Pinellae Tuber	8.0g
陳皮	Aurantii nobilis Pericarpium	8.0g
枳實	Ponciri Fructus	8.0g
竹茹	Bambusae Silica Concretio	8.0g
當歸	Angelicae gigantis Radix	4.0g
遠志	Polygalae Radix	4.0g
人蔘	Ginseng Radix	4.0g
黃芪	Astragali Radix	4.0g
白朮	Atractylodis Macrocephalae Rhizoma	4.0g
白茯苓	Poria	4.0g
龍眼肉	Longanae Arillus	4.0g
酸棗仁	Zizyphi Semen	4.0g
木香	Heleni Radix	2.0g
甘草	Glycyrrhizae Radix	2.0g
生薑	Zingiberis Rhizoma	4.0g
大棗	Zizyphi inermis Fructus	4.0g
Total amount		76.0g

## 2. 方法

### 1) 檢液의 調製

상기한 처방 약재를 3내지 4첩씩 전탕 후 10첩 단위로 냉동건조하여 분말상태로 만들어 사용하였다. 우선, 약재 1첩당 생수 300cc의 비율로 혼합하여 還流冷却裝置에서 3시간 동안 가열 후, 煎湯液을 얻었다. 이 煎湯液을 다시 회전식 진공 플라스크에 넣고 減壓濃縮시켜 원액을 얻는다. 이 원액을 다시 冷凍乾燥節次를 거쳐 고체형태의 추출물로 만들었다. 약재는 2첩씩 5회로 전탕하여 10첩 단위로 전탕 후 冷凍乾燥하여 분말 상태로 만들어 사용하였다. 이 과정에서 약재 1첩 당 12g의 추출물을 얻었으며, 추출물은 분쇄기를 이용해 분말상태로 만들어 사용하였다. 실험이 진행되는 동안 분말 상태의 액기스산은 냉장 보관하였다.

### 2) 檢液의 投與

분말상태의 추출물을 하루 투여량 만큼씩 식염

수에 녹여 액체상태로 만든 후, 액체투여용 주사기를 이용해 실험동물에게 經口投與하였다. 일반적으로, 하루에 歸脾溫膽湯 2첩이 처방되므로, 성인 평균 체중을 60kg으로 볼 때, 하루 처방량은 12g에 해당된다. 성숙한 쥐의 체중을 300g으로 보고, 성인 하루 처방량의 5배 해당하는 양을 계산하여 쥐 한 마리 당 투여되는 추출물은 0.3g이다. 이것을 1cc의 식염수에 녹여 檢液을 만들었다. 따라서, 實驗群에 매일 1차례씩 1cc의 檢液을 경구투여 하였으며, 對照群에 식염수 1cc를 경구투여 하였다.

### 3) CMS 節次

본 실험에서 실험동물들은 우선 CMS 처치를 받는 집단과 그렇지 않은 집단으로 나뉘며, CMS 처치 집단은 다시 檢液 처치집단과 식염수 처치 집단으로 나뉜다. 3집단 모두 무작위할당 방식으로 설정하였으며, 檢液 처치집단과 식염수 처치 집단의 무작위할당은 CMS 처치 4주 후에 이루어졌다. 각 집단의 구분 및 실험 절차를 Table II에 요약하였다.

Table II. Experiment Procedure of Each Group

Week Group													
	1	2	3	4	5	6	7	8					
CMS Group (20)	1st test on open field	Exposure to CMS				2nd test on open field	Guibiondam-tang (10)	Exposure to CMS, Guibiondamtang Treatment				3rd test on open field	potentiated startle response test
		Saline (10)	Exposure to CMS, Saline Treatment										
no CMS Group (9)							no CMS (9)						

( ) = sample size

본 실험에서는 Willner<sup>27)</sup>가 사용한 CMS 전체 절차 중에서, 추위와 냄새자극에 노출시키는 항목이 제외되었으며, 그 이외의 11가지 스트레스 항목은 동일하게 적용되도록 하였다. 이들 11가지 스트레스는 1주일 단위로 구성되며, 1주일간

의 스트레스 스케줄은 Table III과 같다. 매주 월요일 중 20시간 물·먹이 박탈 직후 체중과 蔗糖攝取량을 측정하였다. 그 밖의 여러 행동검사들은 금요일과 토요일 중 [학습검사]기간에 실시하였다.

Table III. Weekly Schedule of Chronic Mild Stress Procedures

Day Time	Monday	Tuesday	Wednesday (overday lighting)	Thursday	Friday (overday lighting)	Saturday	Sunday
00:00	water and food deprivation (20 hours)	soiled cage (15 hours)	water deprivation (16 hours)	grouped housing (17 h)		cage tilt (17 hours)	stroboscope lighting (9 hours)
01:00							
02:00							
03:00							
04:00							
05:00		empty water bottle	cage tilt (7 hours)	restricted access to food(2 h)	White noise (5 hours)		
06:00							
07:00							
08:00							
09:00		sucrose test	stroboscope lighting (9 hours)	grouped housing (17 h)	water and food deprivation (20 h)	[Behavior Test]	water and food deprivation (20 hours)
10:00							
11:00							
12:00		White noise (3 hours)		grouped housing (17 h)	water and food deprivation (20 h)		
13:00							
14:00	soiled cage (15 hours)	water deprivation (16 hours)	grouped housing (17 h)	water and food deprivation (20 h)	cage tilt (17 hours)	stroboscope lighting (9 hours)	
15:00							
16:00							
17:00							
18:00							
19:00							
20:00							
21:00							
22:00							
23:00							

4) 蔗糖攝取量 및 體重의 測定

세 집단 모두에 대해 매주 한차례씩 1% 蔗糖溶液 攝取량을 측정하였다. 20시간 물 먹이 박탈한 상태에서 1% 蔗糖溶液에 1시간 동안 노출시켰으며, 노출 전과 후의 용기 무게를 기록함으로써 蔗糖溶液의 攝取량을 측정하였다. 체중은 매주 1시간 동안의 蔗糖溶液 노출이 끝난 후에 측정하였다.

5) 開放場에서의 行動 檢査

CMS 처치가 활동량에 미치는 영향을 알아보기, 모두 세 차례에 걸쳐 開放場(open field)에서의 행동을 관찰하였다. 우선 CMS 처치에 들어가기 전 開放場에서의 행동을 1차 관찰하고, 이후 4주간의 CMS 처치가 끝난 후에 2차 관찰을 하고, 4주간의 약물 투여 후에 3차 관찰을 실시하였다.

실험에 이용된 開放場은 75×75×30cm 규격의 나무로 만든 상자이며, 바닥에는 15cm 간격의 가로 세로선으로 바닥판 모양의 구획이 나누어져 있으며, 뚜껑은 관찰이 가능하도록 철망으로 만들어져 있다. 開放場의 한쪽 편에는 15×15×15cm의 작은 상자가 연결되어 있어서, 실험동물이 開放場에 나가기 전 대기하는 出發箱子로 이용된다. 出發箱子와 開放場 사이는 내리닫이 문을 설치하여, 出發箱子 안에 쥐를 넣고 30초 후에 문이 열리게 되며, 문이 열린 후 開放場으로 나갈 때까지 걸린 시간을 측정하였다. 이 측정치가 出發潛在期가 되며, 문이 열린 때부터 꼬리까지 완전히 出發箱子를 벗어나올 때까지의 시간으로 정의된다. 이후 5분 동안 開放場에서의 행동을 관찰하였고, 步行活動(locomotion)과 기타 행동 반응들에 대해 기록하였다. 步行活動은 바닥의 구획선을 기준으로 5분 동안 전체 開放場을 가로, 세로로 이동한 빈도로서 기록된다. 그밖에 일어서기(rearing), 몸치장행동(grooming), 대소변 횟수와 냄새맡기(sniffing)행동이 기록되기는 하였으나, 분석에 포함시키지는 않았다.

步行活動은 開放場을 垂直, 水平, 對角線으로 가로질러 가는 세 가지 경우로 나뉘어 채점되었다. 관찰 시에 쥐가 바닥에 그려진 15×15cm의 25개 구획을 지나갈 때마다 구획별로 표시를 하

게 되며, 이후 垂直, 水平, 對角線을 이루는 구획들의 표시값들을 더하여 각각 垂直移動과 水平移動, 그리고 對角線移動 점수를 구하였다. 예컨대, Fig. 1에서 1-6-11-16-21번에 연속적으로 표시가 된 경우 하나의 垂直移動으로 채점되게 된다(Fig. 1).

한편, 開放場 활동 중 쥐의 통과 區劃이 어느 위치에 해당되느냐에 따라, 센터링의 점수를 채점하였다. 開放場의 외곽을 이루는 11區劃(1,2,3,4,5,6,10,11,15,16,20,21, 25번)에서의 이동은 센터링 활동에서 '주변' 접근이 되고, 가운데 영역에 해당되는 8개 區劃(7,8,9,12,14,17,18,19번)은 '중간' 접근에 해당되며, 정중앙의 13번 區劃으로의 출입은 '중심' 접근에 해당된다(Fig. 1).

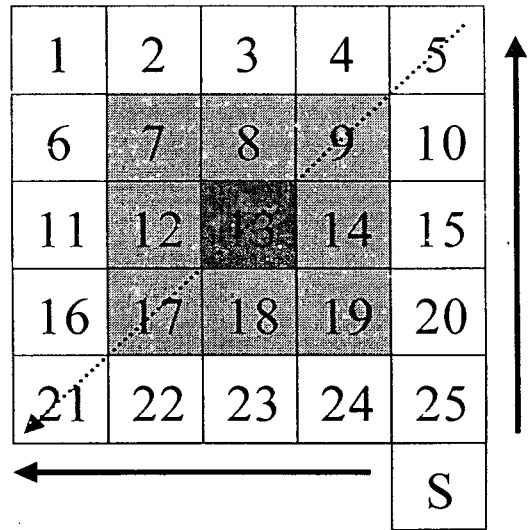


Fig.1. Locomotion in open-field : movement orientation (three arrows indicate vertical, horizontal, and diagonal orientation) and centering (three colors indicate area division - white: surround; gray: middle; deep gray: core; S: start box).

6) 上升된 驚愕反應의 測定

驚愕反應의 측정에 앞서 빛자극에 대한 恐怖反應을 條件化시키기 위해 기존의 往復箱子(shuttle box)를 이용하였다. 연결통로의 문을 닫은 채, 양쪽 방에 한 마리씩 넣고 古典的 條件化를 시켰다. 條件刺戟(conditioned stimulus:CS)은 上升된

驚愕反應에서 이용될 자극과 동일한 것으로, 각 방의 천장쪽에 장치된 백열전구(24V, 10W)를 통해, 3,700msec 동안 빛을 비춰주는 것이고, 無條件 刺戟(unconditioned stimulus:US)은 交流用 電氣衝擊發生機로부터 바닥의 스테인레스 스틸 격자(grid)를 통해 제시되는 2mA의 전기자극이다. US는 CS 제시후, 3,200msec부터 시작하여 500msec 동안 제시하였으며, 두 자극이 동시에 종결되는 지연 조건화 절차를 적용하였다. CS와 US가 짝지어 제시되는 것이 한 시행이 되며, 총 20시행을 실시하였고, 각 시행간 간격은 평균 30초로 정하였다. 古典的 條件化 다음날에 驚愕反應 측정이 이루어졌다. 驚愕反應 測定 裝置는 한<sup>28)</sup>과 김<sup>29)</sup>이 제작한 것을 수정하여 사용하였다. 驚愕反應 측정장치에 들어간 쥐들은 우선 5분 동안 아무런 자극 없이 장치에 적응하도록 하였고, 이후 100dB의 소리경악자극을 30초 간격으로 10번 제시받는다. 이는 일종의 기준 시행으로, 이때 驚愕反應의 크기가 지나치게 작거나 큰 경우 이를 가려내기 위한 절차이다. 이 절차가 끝나고 30초 후부터, 실제 검사 시행이 실시되는데, 이때는 동일한 소리 자극에 대한 습관화 현상을 예방하기 위하여, 90, 100, 105 dB의 세 가지 소리자극을 무작위로 돌려주었다. 驚愕刺戟은 白色雜音을 전단 증폭기로 증폭한 후, 고역 여과기로 2KHz 이상만 통과시켜 다시 후단 증폭기로 증폭하여 고음 스피커(tweeter, 200W)를 통해 제시되도록 하였다. 驚愕刺戟의 제시 기간은 500msec이었다. 古典的 條件化 시와 마찬가지로 불빛CS와 驚愕刺戟은 3,200msec 간격으로 제시하였다. 세 가지 강도의 소리자극들은 CS와 함께 제시되는 CS-on 시행과 CS없이 단독으로 제시되는 CS-off 시행으로 구분되어 제시되며, 자극의 종류와 자극 제시 유형의 조합에 따라 진 회기에 걸쳐 무작위로 제시되게 하였다. 전체 회기는 모두 60시행으로 구성되며, 자극의 통제와 반응의 표집 및 저장은 PCL-711 카드를 이용해, 컴퓨터로 제어하였다. 여기에 사용된 프로그램은 Turbo Pascal(6.0)이다.

### 7) 資料 分析

실험에서 얻어진 모든 자료는 윈도우용 SPSS (버전 8.0)를 이용해 통계분석하였다. 세 개 집단에 대해 각 측정치들이 반복적으로 측정되었으므로, 이원 반복측정 변량분석이 주로 이용되었고, 주 효과와 상호작용 효과를 알아본 뒤, 통계적으로 유의한 결과에 대해서는 LSD에 의한 사후검증을 실시하였다. 결과의 통계적 유의성 여부는 최소한 95% 신뢰구간(p<0.05)에서 판단되도록 하였다.

## III. 實驗成績

### 1. 蔗糖攝取量의 變化

CMS 처치가 蔗糖攝取量에 미치는 영향을 알아보기로 하자, 우선 檢液의 처치 없이 스트레스만 받은 전반 4주 동안의 蔗糖攝取量을 CMS 처치 집단(n=20)과 CMS 비처리집단(n=9)으로 나누어 反復測定 變量分析 하였다. 제1주는 蔗糖溶液에 대한 적응 기간으로, 이 때의 섭취량은 분석에 포함시키지 않았다. 따라서 제2주에서 제4주까지 3주 동안 변화된 蔗糖攝取量에 대해 분석이 이루어졌다. 결과, CMS 처치집단은 시간이 갈수록 蔗糖攝取量의 감소를 보였으나, CMS 비처리집단은 反復測定에 따른 변화를 보이지 않았다[집단간 F(1,27)=4.11, p<0.05; 집단내 F(2,54)=4.79, p<0.05; 상호작용 F(2,54)=5.31, p<0.05]. CMS 처치 몇 주 후부터 두 집단간 차이가 생기기 시작하는지 알아보고자, 각 주별로 t-검증을 추가로 실시해 본 결과, 제2주에서는 집단간 차이가 없었으나(t=1.12, n.s.), 제 3주와 제 4주에는 집단간에 유의한 차이가 있었다[3주: t=-2.48(p<0.05) / 4주: t=-2.48(p<0.05)].

후반 4주 동안 CMS 처치집단의 경우, 檢液투여집단(n=10)과 생리식염수 투여집단(n=10)으로 나누게 되므로, 따라서, 제5-제8주에 대해서는 세 집단에 대한 이원 반복측정 변량분석을 실시하였다. 결과, 반복측정에 따른 유효한 변화는 나타나지 않았으며[F(3,78)=1.66, n.s.], 반복측정과 집단

의 상호작용 효과도 통계적으로 유의하지 않았다 [F(6,78)=2.13, n.s.]. 그러나, 집단간에는 유의한 차이가 있었다[F(2,26)=57.58, p<0.001]. 후반 4주 측정치에 대해 LSD 방식의 사후검증을 실시한 결과, 제5주에서는 세 집단 모두 서로서로 차이가 있었으며, 제6주에는 檢液집단과 식염수집단,

그리고 檢液집단과 CMS 비처치집단간에 차이가 있었다. 제7주에는 검액집단과 식염수집단 사이에만 차이가 있었고, 제 8주에는 식염수집단이 檢液집단이나 CMS 비처치 집단과 차이를 보였다. 8주 동안 세 집단의 蔗糖溶液 攝取量은 Table IV에서 보여주고 있다.

**Table IV.** The Effects of Guibiondamtang on Sucrose(1%) Consumption in CMS

Group	2wks	3wks	4wks	
CMS group	10.19(.31)	8.46(.36)*	8.02(.36)*	
no CMS group	9.59(.41)	9.96(.41)	9.49(.36)	

Group	5wks	6wks	7wks	8wks
Guibiondamtang group	11.85(.78)* <sup>△△</sup>	12.10(.84)* <sup>△△</sup>	10.27(.78) <sup>△</sup>	9.83(.87)** <sup>△△</sup>
Saline group	7.16(.41)*	8.72(.35)	8.34(.39)	6.81(.38)**
no CMS group	9.69(.22)	9.78(.54)	9.77(.50)	10.61(.24)

\* : difference between no CMS group and CMS group p<0.05

\*\* : difference between no CMS group and CMS group p<0.001

△ : difference between Guibiondamtang group and Saline group p<0.05

△△ : difference between Guibiondamtang group and Saline group p<0.001

2. 體重의 變化

8주 동안의 체중 측정에서 세 집단은 차이를 보이지 않았다[F(2,26)=1.73, n.s.]. 세 집단 모두 시간 경과에 따라 체중의 증가를 보였으며[F(7,182)

=119.92, p<0.001], 체중 증가 양상은 집단에 따라 다르지 않았다[F(14,182)=2.78, p<0.001]. 즉 CMS 처치나 檢液의 처치가 정상적인 체중변화에 별다른 영향을 미치지 않았다고 할 수 있다 (Table V).

Table V. The Average of Body Weight of all Animals for 8 Weeks

		1wks	2wks	3wks	4wks	5wks	6wks	7wks	8wks
CMS group	Guibiondamtang	272.5	282.5	308	320	318	325.8	325.8	316.5
	Saline	286.5	289	303.5	316	313.5	333.3	333.3	330.5
no CMS group		268.33	290.56	311.11	318.67	320	333.33	330.78	334.11

3. 蔗糖攝取量과 體重의 相關

검액투여 전 3주간 동안 CMS 처치집단(n=20)은 체중과 蔗糖攝取量에 있어 상당한 負的 상관을 보였다. Pearson 상관계수로 -0.85의 유의한 (p<0.05) 負的 상관이 나타났으며, 이는, CMS 처치 동안 체중은 점차 증가하나, 蔗糖攝取量은 오

히려 감소하였다. 檢液처치가 함께 진행된 후반 4주 동안 檢液집단(n=10)이나, 식염수집단(n=10)은 체중과 蔗糖攝取量 간에 유의한 상관을 나타내지 않았다. CMS 비처치집단(n=9)은 전체 기간(2주-8주)동안 蔗糖攝取量과 체중간에 상관관계를 보이지 않았다(r=0.47, n.s.). 각 기간의 집단별 상관계수를 Table VI에 요약하였다.

Table VI. The Correlation between Sucrose Consumption and Body Weight before and after Drug Treatment

CMS group	Before (2~4 weeks)	After (5~8 weeks)	
		-0.84(.034)*	Guibiondamtang
	Saline		-0.40(0.59)
no CMS group		0.46 (0.29)	

All values are Spearman correlation coefficient r(p)

\* : p<0.05



4. 開放場에서의 行動 變化

1) 步行 行動의 變化

세 가지 步行行動, 즉 對角線 移動과 垂直移動, 水平移動 각각에 대해서 이원 반복측정 변량분석을 실시하였다. 대각선 이동의 경우, 집단에 따른 차이는 없었으며, 스트레스 전후, 약물 처치 전후에 따른 차이도 관찰되지 않았다. 그러나, 垂直移動과 水平移動에서는 반복측정에 따른 변화가 나타났는데, 즉, 대체로 開放場에 노출될수록 步行活動량이 감소하는 경향이 있다고 할 수 있겠다. 이러한 감소 경향이 CMS 처치 여부에 의해 크게 달라진다고는 할 수 없겠다. 그러나, 垂直, 水平, 對角線 移動을 모두 합산하여 全體移動 점수를 구했을 때, 반복측정에 따른 차이와 함께 집단간 차이도 통계적으로 유의하였다 (Table VII).

Table VII. F-values and Their Significance for Each Movement Orientation

	Vertical movement	Horizontal movement	Diagonal movement	Total movement
Within Subject	19.72**	13.54**	2.88	21.13**
Between Subject	2.37	2.97	0.65	4.88*
Interaction	0.83	0.37	0.66	0.58

∴ p<0.05, ∴∴ p< 0.001

全體 移動에 대한 LSD 사후검증 결과, 제1차 관찰시에는 집단간 차이가 없었고. 2차 관찰시에는 檢液집단과 식염수집단이 CMS 비처치집단과 차이를 보였으며(p<0.05), 제3차 관찰시에는 식염수집단이 CMS 비처치집단과 차이를 보였다 (p<0.05).

2) 센터링의 變化

세 가지 接近 行動(周邊, 中間, 中心)에 대한 이원 반복측정 변량분석 결과, 周邊, 中間, 中心 모두에서 반복측정에 따른 차이가 나타났으나, 집단간 차이나 상호작용 효과는 나타나지 않았다 (Table VIII).

Table VIII. F-values and Their Significance for Each Approach Behavior

	core	middle	surround
Within Subject	4.33*	5.58*	14.88**
Between Subject	0.86	0.02	0.01
Interaction	0.43	0.73	1.97

∴ p<0.05, ∴∴ p<0.001

3) 出發潛在期の 變化

出發箱子の 문이 열리고 쥐가 완전히 開放場에 들어설 때까지의 出發潛在期를 측정하여, 이원 반복측정으로 변량분석을 실시하였다. 결과, 반복측정에 따른 효과가 분명히 있었으며 [F(2,52)=24.2, p<0.001], 집단과 반복측정의 상호작용 [F(4,52)=5.62, p<0.001] 과 집단 구분에 따른 효과 [F(2,26)=8.55, p<0.001] 도 통계적으로 유의하였다. LSD 사후검증 결과, 제 1차 開放場 노출(CMS 처치 전)에서는 집단간 차이가 없었으나, 2차 開放場 노출(CMS 4주후)에서는 檢液집단과 식염수집단이 CMS 비처치집단과 각각 차이를 보였고, 3차 開放場 노출(CMS 8주후)에서는 檢液집단이 식염수집단 및 CMS 비처치집단과 각각 차이를 보였다. 이원 변량분석에서 일단 유의한 차이가 관찰되었으므로, 집단별로 반복측정에 따른 出發潛在期の 차이를 알아보고자, 일원변량분석을 추가로 실시해보았다. 결과, CMS 비처치집단의 경우, 세 차례에 걸친 측정치에서 유의한 차이를 보이지 않았으나 [F(2,24)=0.78, n.s.], 檢液집단 [F(2,27)=10.14, p<0.001] 과 식염수

집단[F(2,27)=13.61, p<0.001]에서는 차이가 나타났다. 각 집단마다 일원변량분석의 LSD 사후검증을 실시한 결과, 식염수집단의 경우, 1차 측정

이 2,3차 측정과 차이가 있었고(p<0.001), 檢液집단의 경우는 1,2,3차 측정 모두에서 차이가 있었다(Table IX).

**Table IX.** Start Latency in the Open Field Test

		1st	2nd	3rd
CMS group	Guibiondamtang	6.47(2.02)	33.42(5.72)**	21.25(4.15)*
	Saline	6.07(1.72)	40.19(6.67)**	39.32(6.01)*
no CMS	group	9.18(2.76)	11.42(2.17)	14.26(3.56)

\* : p<0.05  
\*\* : p<0.001

5. 上升된 驚愕反應에서의 變化

불빛(CS)에 의한 驚愕反應의 상승 정도는 CS-on 시행에서 CS-off 시행시의 驚愕反應 크기를 뺀으로써 구해진다. 본 실험에서는 100dB과 105dB의 驚愕刺戟에 대한 반응을 분석에 포함하

였다. 세 집단의 상승된 驚愕反應 정도에 대해 변량분석한 결과, 통계적으로 유의한 차이를 관찰할 수 있었다[F(2,25)=3.93, p<0.05]. LSD 사후검증 결과는 檢液집단과 CMS 비처치집단이 驚愕程度에 있어 차이가 있음을 말해준다(p<0.05)(Table X).

**Table X.** Potentiated Startle Responses

	Mean	Standard Error
CMS / Guibiondamtang	-0.25	0.32
CMS / Saline	0.61	0.27
no CMS group	1.4	0.64

#### IV. 考察

높은 수준의 스트레스는 憂鬱症 및 다른 형태의 병리와 관계 있다고 알려져 있으며 스트레스의 심리 반응으로는 不安, 恐怖, 恐慌, 解離 등으로 다양하지만 특히 憂鬱感은 스트레스에 대한 가장 보편적인 반응으로 여겨진다<sup>3)</sup>.

抗憂鬱劑의 개발과정에서 다양한 憂鬱症 동물 모델들<sup>27)</sup>이 시도되어왔는데 學習된 無氣力(learned helplessness)에서와 같이 통제 불가능한 쇼크를 가하거나, 꼬리를 묶거나 가까스로 숨을 쉴 수 있는 깊이의 물 속에 넣어 움직임을 제한하거나, 이와 같은 물리적 스트레스 외에도, 어린 靈長類를 隔離成長 시키거나 성인기에 사회적으로 고립하여 생활하게 한 隔離 스트레스나, 사회적 위계를 확립하는 수컷 齧齒類 집단에서 위계가 낮은 종속적인 수컷을 대상으로 하는 정신적 스트레스 또한 憂鬱症 모델에서 이용된다. 이러한 각종 스트레스는 실제로 대표적인 憂鬱症의 병인으로 꼽힌다<sup>22,27)</sup>. 그 중 CMS 모델이 신뢰도와 타당도를 갖춘 우수한 동물모델로 인정받고 있는데<sup>30)</sup>, CMS 모델이란 쥐에게 예측 불가능한 스트레스를 慢性的으로 가하면 憂鬱症에 해당하는 行動變化를 誘發한다는 모델로서<sup>22)</sup>, Papp<sup>31)</sup> 등이 인간의 생활 스트레스를 본뜬 시끄러운 소음이나 번쩍이는 불빛, 먹이나 물 제한, 거주환경 악화 등의 스트레스를 동물에게 가하여 憂鬱症에 상응하는 증상인 無快感症을 유발하였다<sup>22)</sup>. 쥐에게 지속적으로 경미한 스트레스를 가함에 따라 정상시 선호하던 蔗糖溶液에 대한 消費量과 選好도가 점차로 감소하였는데<sup>20,31)</sup>, 이러한 攝取量의 감소는 아무런 처치를 하지 않을 경우, CMS 절차를 철회하고 난 후에도 수주간 지속되는 것으로 알려져 있다<sup>17)</sup>. CMS 처치 실험에 관한 보고들은, Papp 등<sup>20,31)</sup>은 CMS 처치 후 蔗糖攝取量 감소와 場所選好條件化의 敏感性이 저하되어 抗憂鬱劑로 회복을, 이<sup>32)</sup> 등이 fluoxetine와 choline 併合投與로 CMS 처치한 후 受動的 回避學習에 미치는 영향을, 조<sup>22)</sup> 등은 paroxetine의 抗憂鬱效果와 記憶增進效果를 측정하기 위한 실험을 실시하였다.

開放場은 여러 가지 용도로 이용될 수 있는 行

動 檢査 道具이다. 우선, 가장 흔하게는 運動量이나 活動量에 대한 지표로 쓰일 수 있으며, 한편으로 開放場에서 보이는 행동 중 일부는 不安(anxiety)을 알아보는 척도로써 이용되기도 한다. 대체로 探索行動이라 할 수 있는 영역에는 步行活動(locomotion)과 냄새맡기(sniffing), 일어서기(rearing)가 포함되며, 不安 및 恐怖에 대한 行動指標로는 배설, 凍結反應(freezing), 몸치장(grooming), 出發潛在期 등이 포함된다<sup>27)</sup>. 步行活動은 동물들이 낯선 넓은 장소에서 얼마나 많이 돌아다녔는가를 알아보기 위해서 측정하는 행동으로 不安수준이 낮을수록 步行活動을 많이 한다. 센터링의 변화는 불안할수록 중심에 접근하는 행동에 비하여 주변이나 중간에 접근하는 행동이 늘어난다. 出發潛在期는 동물이 낯선 넓은 장소로 나갈 때까지 소요된 시간을 측정하는 것으로 不安수준이 낮을수록 出發潛在期가 짧아진다<sup>33)</sup>. Katz<sup>34)</sup> 등이 다양한 스트레스로 인해 開放場 검사에서 행동의 감소를 가져오며 이는 흥미의 감소를 의미한다고 하였고, Benelli<sup>35)</sup> 등이 抗不安劑로 開放場에서의 探索活動을 복구시킨 결과를 얻었다. 본 연구에서는 일반적인 步行行動을 여러 가지 기준으로 분류하여 분석하였으며, 그 중에서도 쥐의 센터링 행동을 별도로 채점함으로써, 불안 및 적극적 探索 行動에 대한 스트레스의 영향과 歸脾溫膽湯 처치의 효과를 알아보고자 시도하였다.

上升된 驚愕反應은 動物의 情緒를 연구하는 가장 대표적 도구로 인정받고 있다. 소리자극에 대한 驚愕反應은, 사전에 발바닥 전기 쇼크와 條件化된 빛자극이 함께 제시될 경우, 더욱 증가된다<sup>28,29)</sup>. 上升된 驚愕反應을 통해 학습능력을 측정하거나 반대로 불안수준을 측정하기도 한다. 抗不安劑는 上升된 驚愕反應의 크기를 투여량 의존적으로 감소시키며, 抗憂鬱劑는 이러한 효과를 내지 않는다. 물론 역시 條件化된 恐怖 즉, 上升된 驚愕反應의 크기를 감소시키는 경향이 있으며, 이러한 효과는 naloxone으로 차단된다. 上升된 驚愕反應 검사의 가장 큰 장점은 관련된 腦回路가 구체적으로 밝혀져 있다는 점이다. 최근의 연구들은 條件化된 恐怖로 인한 驚愕反應의 상승을 媒介하는 곳으로 扁桃體(amygdala)를 언급하고 있다<sup>28,29)</sup>.

韓醫學은 人間과 自然 環境간의 관계를 중시하였으며, 또한 인간의 精神과 肉體 역시 有機的 관계로 인식하여 상호간의 협조와 통일을 중시하였다. 外界의 변화인 六氣를 인체에 대한 外在的 刺戟要因으로, 그리고 생명현상의 발현으로 나타나는 정상적인 생체 반응인 七情을 內在的 要因으로 보았고<sup>10,36)</sup>, 이에 대한 신체의 반응을 氣의 변화로 인식하였다. 즉, 감정이나 外氣의 변화가 하나의 자극인자로 작용하는 것에 대한 반응으로서 나타나는 현상을 氣의 변화로 관찰한 것이며 이를 七氣, 九氣, 氣鬱, 氣逆 등으로 분류하여 스트레스 현상의 하나라고 규정하였다<sup>45)</sup>.

憂鬱症과 유사한 病症은 鬱症으로, “鬱이란 抑鬱되고 침울한 정신 상태로 인하여 모든 生理機能이 沈滯되는 현상이니 發散시킬수 없는 慾求不滿이나 지속되는 憂愁, 지나친 思慮나 悲嘆이 原因이 되는 수가 많다”라고 하였으며<sup>4)</sup>, “氣가 한 곳에 멎혀 머물러 있으며 흠어지지 못하는 것이며 흔히 七情이 鬱結되어 오는 것이다”<sup>37)</sup>라고 하였다. [素問 至眞要大論]<sup>38)</sup>에 “諸氣臏鬱 皆屬於肺”라 하여 鬱에 대해 언급되었고, [素問 六元正紀大論]<sup>39)</sup>에서는 木火土金水の 五鬱과 이에 대한 각각의 治法을 설명하였고, [靈樞 本神]<sup>38)</sup>에서는 愁憂 志怒 思慮 등 情志의 變化로부터 鬱에 이르는 病理에 대해 언급하고 있다. 후세의 醫家들<sup>6,8)</sup>은 대부분 內經을 따르고 있는데, 朱<sup>7,8,39)</sup>는 “氣血沖和 萬物不生 一有沸鬱 諸病生焉 故人身之病多生於鬱”이라 하여 모든 질병의 生成이 氣血의 鬱滯로 말미암는다 하였으며, 六淫 七情 등 內外의 病因으로 熱鬱 痰鬱 血鬱 食鬱 濕鬱 氣鬱 등 六鬱이 나타나며, 六鬱이 臨床의 여섯 가지 主要類型이라고 파악하였다. 徐<sup>6)</sup>는 七情의 病으로 鬱症이 됨을 說하였고, 張<sup>40)</sup>은 “凡五氣之鬱則諸病皆有 此因病而鬱也”하고 “至苦情志之鬱則總由乎心 此因鬱而病也”라 하여 情志의 鬱이 모두 心에서부터 病이 됨을 설명하면서 五運과 관련된 木火土金水の 五鬱이 아닌 肝心脾肺腎의 五鬱을 언급하였다.

鬱症의 經過는 張<sup>10)</sup>은 鬱症의 初期에는 대부분이 實證을 보이나, 시간이 경과하면 血氣가 耗損되어 虛證으로 변하게 된다고 하였다. 또한 呂<sup>9)</sup>는 鬱症을 氣鬱型과 血虛型으로 나누어 辨證施治

하였는데, 氣鬱型은 肝氣鬱結하여 腦神이 손상된 것으로 精神抑鬱, 胸脇脹痛, 心煩意亂 등이 나타나며, 血虛型은 病期가 길어져서 發하는 경우로 心脾兩虛하여 不安, 失眠, 多思한다 하였다. 血虛한 경우에 나타나는 不眠 驚悸 怔忡 健忘에 대한 원인은 心氣不足 思慮過度 心血不足 心膽虛怯 心脾所傷 이라고 하였고, 그 치료는 補血安神 益心養血 寧心壯膽 養心益脾 補脾養血 하여야 한다고 하였다<sup>40-42)</sup>. 王<sup>37)</sup>은 驚悸 怔忡 健忘 不眠등을 일종의 神經系統의 질환으로 七情所傷으로 인하여 발생하며 神經衰弱 증후와 병행하여 발생한다고 하여 寧心溫膽 補血安神 益脾의 法으로 치료한다고 하였다.

본 實驗에 사용된 歸脾溫膽湯은 歸脾湯과 溫膽湯의 合方으로 溫膽湯은 孫<sup>48)</sup>의 千金要方에 治大病後 虛煩不得眠이라고 한 후 後代 醫家들<sup>4,12,41)</sup>에 의하여 心膽虛怯 觸事易驚 夢寐不祥 虛煩不得腫 怔忡 등에 운용되어온 처방이며, 歸脾湯은 嚴<sup>44)</sup>의 濟生方에 治思慮過度 勞傷心脾 健忘 怔忡 이라고 수록된 후 後代 醫家들<sup>11,12,41,43)</sup>에 의하여 憂思慮 勞傷心脾 健忘 怔忡 不眠 發熱 食少 盜汗 등에 응용되어 왔으며, 黃<sup>45)</sup>은 方藥合編 溫膽湯條에서 心膽虛怯 夢寐不祥 虛煩不眠 한 것을 治療하며 血虛時 歸脾湯과 합하라 하였다.

溫膽湯과 歸脾湯의 구성약물에 대한 효능을 보면 溫膽湯에서 半夏, 陳皮, 生薑은 導痰 止嘔 溫膽하고, 枳實은 破滯시키며, 茯苓은 滲濕하며, 甘草는 和中하고, 竹茹는 胃土의 鬱痰을 開하는 효능이 있어 膽虛로 인하여 발생한 증상을 치료한다<sup>46,47)</sup>. 또한 歸脾湯에서 人蔘, 白朮, 黃芪, 甘草는 補脾 益氣 和中 하고 遠志 酸棗仁 龍眼肉은 補心 養血 安神하고 當歸는 滋陰 養血하며 木香은 理氣 醒脾 하며 茯苓은 寧心하여 健脾 益氣 하고 補血 養心 시키는 작용을 한다<sup>46,47)</sup>.

歸脾溫膽湯의 실험적 연구로는 김<sup>23)</sup>은 尿中の catecholamine 含量을, 조<sup>24)</sup> 등은 體重變化와 糞攝取量 및 胃潰瘍을, 조<sup>25)</sup> 등은 血漿내 catecholamine, 체중의 변화 및 免疫反應을, 김<sup>26)</sup> 등은 血清중 catecholamine, triiodothyronine(T<sub>3</sub>), thyroxine(T<sub>4</sub>) 등을 지표로 하여 抗스트레스 效能을 보고한 바 있다.

우선 CMS 처치를 한 후 歸脾溫膽湯을 투여한

실험군과 CMS 처치를 한 후 식염수를 투여한 대조군, CMS 처치를 하지 않은 정상군을 나누었는데, 세 집단 모두에 체중은 매주 1시간 동안의 蔗糖溶液 노출이 끝난 후에 측정된 결과, 약물투여 전 3주간은 실험군과 대조군의 체중과 蔗糖攝取량이 상당한( $p<0.05$ ) 負的 上관을 보였다. CMS 처치 동안 체중은 점차 증가하나, 蔗糖攝取량은 감소했다는 의미로 본 실험에 사용된 Sprague-Dawley종 흰쥐 수컷들이 생후 8주 상태의 성장기였기 때문으로 보인다. 약물처치가 진행된 후반 4주 동안 실험군과 대조군은 체중과 蔗糖攝取량 간에 상관관계를 보이지 않았다. 이는 Willner<sup>48)</sup> 등이 CMS 처치로 감소된 蔗糖攝取량이 체중의 감소(0-10%)로 이어지지 않는다고 보고한 결과와 일치한다.

CMS 처치 3주 후부터의 蔗糖攝取량은 실험군과 대조군이 정상군에 비하여 유의( $p<0.05$ )하게 감소하였는데, 이는 CMS 처치가 憂鬱症에 해당하는 無快感症을 유발하고 있다는 것을 의미한다. 또한 CMS 처치 5-6주까지 실험군이 대조군에 비하여 유의( $p<0.001$ )하게 蔗糖攝取량 증가를 보였으며, 5-6주간에는 정상군에 비하여서도 유의( $p<0.05$ )한 증가를 보였다. 이러한 결과는 Benelli<sup>35)</sup> 등이 SAMe로, Papp<sup>31)</sup> 등이 dopamine agonist로, Munoz<sup>19)</sup> 등이 5-HT<sub>1A</sub> receptor로, Marona-Lewicka<sup>15)</sup> 등이 선택적 serotonin 재흡수 차단제로, 이<sup>32)</sup> 등이 Fluoxetine으로, 조<sup>22)</sup> 등이 paroxetine으로 CMS 처치 후의 蔗糖攝取량을 측정된 결과와 일치하는 것으로 歸脾溫膽湯의 抗憂鬱效果를 지지한다. 이로써 歸脾溫膽湯이 CMS 후에 유의하게 작용하여 憂鬱症狀를 낮춘 것이라고 해석할 수 있다. 그러나 여타 抗憂鬱劑들<sup>16,31)</sup>이 투여 후 지속적인 효과를 보이는 반면 歸脾溫膽湯은 투여 후 2-3주에서 효과를 보여주었다. 그에 관한 규명이 숙제로 남겨져 앞으로 연구가 필요하다 볼 수 있겠다.

步行活動의 경우 집단 내에서는 垂直( $p<0.001$ ) 水平( $p<0.001$ ) 全體移動( $p<0.001$ )에 변화가 있었다. 즉 開放場에 노출될수록 步行活動이 감소하는 경향을 보였다. 그러나 집단간에서는 全體移動에서만 차이가 있었는데 1차 관찰 시에는 집단간 차이가 없었고, 2차 관찰 시에는 실험군과 대

조군이 정상군에 비해 차이( $p<0.05$ )를 보였고, 3차 관찰 시에는 대조군만이 정상군과 유의( $p<0.05$ )한 차이를 보였다. 이러한 결과는 Katz<sup>34)</sup> 등이 만성적 스트레스로 開放場에서의 基本活動이 저하되었다는 보고와, Plaznik<sup>49)</sup> 등이 抗憂鬱劑로 開放場에서 감소된 步行活動을 회복시킨 결과와 일치하는 것으로 歸脾溫膽湯이 불안수준을 감소시켰음을 지지한다. 이는 歸脾溫膽湯 투여로 步行活動의 완전한 회복을 보인 것으로 歸脾溫膽湯이 실험군의 불안수준을 미약하나마 낮춘 것으로 해석할 수 있다.

센터링의 變化를 측정된 결과 각 집단간의 세가지 接近行動은 반복측정에 따라 차이를 보였으나(중심접근: $p<0.05$ , 중간접근: $p<0.05$ , 주변접근: $p<0.05$ ) 집단간 차이나 상호작용효과는 없었다. 歸脾溫膽湯 투여가 별다른 작용을 하지 못한 것으로 해석된다. 開放場에서의 行動變化의 관찰은 관찰자의 해석에 따라 분류 분석의 일관된 기준이 부족한 형편이다. 본 실험에서는 센터링의 變化를 불안의 지표로 관찰하였는데 유의한 결과를 얻지 못하였다. 하지만 관찰자가 관심 있는 행동들을 선택하여 분석할 수 있다는 것 또한 開放場의 장점이기도 하므로 앞으로 지속적인 연구가 따라야 하겠다.

出發潛在期를 측정된 결과는 CMS 4주 후에는 실험군과 대조군이 유의미( $p<0.001$ )하게 시간이 증가하여 CMS 처치 후 불안수준이 상승하였고, 歸脾溫膽湯 투여 후에는 실험군이 유의( $p<0.05$ )하게 시간이 감소하였으나, 대조군의 경우는 감소가 미미하였다. 歸脾溫膽湯 투여 후 그 出發潛在期가 감소하였으므로 이 역시 실험군의 불안수준이 낮아진 것으로 해석할 수 있다.

상승된 驚愕反應을 측정된 결과 실험군과 정상군이 驚愕程度에 있어 차이( $p<0.05$ )가 있었다. 한<sup>28)</sup> 등은 norepinephrine만 선택적으로 감소시키는 DSP-4를 주입하여 상승된 驚愕反應을 감소시킨 결과를 얻었는데 본 실험에서도 같은 결과를 얻었다. 條件化 후에 歸脾溫膽湯을 투여하여 동일한 효과를 얻었으므로 이 역시 실험군이 정상군에 비해 불안수준이 낮아진 것으로 해석할 수 있다.

이상의 실험결과로 보아 歸脾溫膽湯이 CMS

처치로 유발된 憂鬱症에 유의하게 작용한 것으로 해석할 수 있으나 불안수준의 회복에서는 경미한 작용이나 유의한 작용을 하였지만 일부 行動變化에서는 작용이 없었음을 알 수 있었다.

### V. 結 論

憂鬱症 흰쥐에 대한 歸脾溫膽湯의 효능을 규명하기 위해서 CMS 처치로 유발된 憂鬱症의 代表的 症狀의 하나인 無快感症의 變化, 開放場에서의 行動變化, 驚愕反應 등을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 蔗糖攝取量과 체중간에는 CMS처치 후 負의 상관을 보였으나, 歸脾溫膽湯 투여 후 유의한 상관을 나타내지 않았다.
2. CMS처치로 인해 감소된 蔗糖攝取量을 측정 한 실험에서는 歸脾溫膽湯투여 후 실험군이 대조군보다 현저한 攝取量의 증가를 보였으며, 정상군에 비해서도 유의한 증가를 보였다( $p < 0.001$ ).
3. 開放場에서의 行動變化를 측정 한 실험에서는 步行活動이 歸脾溫膽湯 투여 후 완만한 활동증가를 보였고 ( $p < 0.05$ ), 일부 不安도 감소하는 경향을 보였다( $p < 0.05$ ).
4. 上升된 驚愕反應을 측정 한 실험에서는 실험군이 정상군에 비해 유의한 감소를 보였다 ( $p < 0.05$ ).

### 參 考 文 獻

1. 李定均. 精神醫學. 서울: 一潮閣. 1996:212-256.
2. 金德豪. 신체증상 및 기분증상을 주증상으로 호소하는 우울증 환자군의 비교. 경희대학교 대학원. 1999.

3. 박찬무, 서경란, 이민규. 정신질환자들의 역기능적 태도, 스트레스 대처 방식 및 우울증상 간의 관계. 정신신체의학. 1997;5(1):31-42.
4. 金相孝. 東醫神經精神科學. 서울:杏林出版社. 1980:72-75, 258-264, 277-284.
5. 黃義完, 金知赫. 東醫精神醫學. 서울:現代醫學書籍社. 1987:107, 119-123.
6. 徐春甫. 古今醫統. 台北: 新風文出版公司. 1976:2175-2190.
7. 朱震亨. 丹溪心法附錄. 서울: 大成出版社. 1982:515-518.
8. 朱震亨. 丹溪醫集. 北京: 人民衛生出版社. 1993:344-345.
9. 呂光榮. 中醫腦病證治. 北京: 科學技術文獻出版社. 1991:72-81.
10. 張伯臾. 中醫內科學. 北京: 人民衛生出版社. 1988:5-7, 238-246.
11. 채인식. 國譯醫方集解. 서울: 大星文化社. 1984:217-219, 263-264.
12. 許俊. 東醫寶鑑. 서울: 南山堂. 1974:96, 98, 104, 116.
13. Dziejzicka-Wasylewska M, Willner P, Papp M. Changes in dopamine receptor mRNA expression following chronic mild stress and chronic antidepressant treatment. Behav. Pharmacol. 1997;8(6-7):607-18.
14. Papp M, Moryl E, Willner P. Pharmacological validation of the chronic mild stress model of depression. Eur. J. Pharmacol. 1996;296(2):129-36.
15. Marona-Lewicka D, Nichols DE. The Effect of Selective Serotonin Releasing Agents in the Chronic Mild Stress Model of Depression in Rats. Stress. 1997;2(2):91-100.
16. Papp M, Nalepa I, Vetulani J. Reversal by imipramine of beta-adrenoceptor up-regulation induced in a chronic mild stress model of depression. Eur. J. Pharmacol. 1994;261(1-2):141-7.
17. D' Aquila PS, Brain P, Willner P. Effects of chronic mild stress on performance in

- behavioural tests relevant to anxiety and depression. *Physiol. Behav.* 1994;56(5): 861-7.
18. Degl'Innocenti A, Agren H, Backman L. Executive deficits in major depression. *Acta Psychiatr.* 1998;97(3):182-188.
19. Munoz C, Papp M. Alnespirone (S 20499), an agonist of 5-HT<sub>1A</sub> receptors, and imipramine have similar activity in a chronic mild stress model of depression. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1999;63(4): 647-53.
20. Papp M, Willner P, Muscat R. An animal model of anhedonia: attenuation of sucrose consumption and place preference conditioning by chronic unpredictable mild stress. *Psychopharmacology.* 1991;104(2):255-9.
21. 이민규, 이영호, 박세현, 손창호, 정영조, 홍성국, 장필립, 윤애리. 한국판 Beck 우울척도의 표준화 연구1: 신뢰도 및 요인분석. *정신병리학.* 1995;4(1):77-95.
22. 조선영, 박순권, 이기철, 김현택. 스트레스 우울증 동물모델에서 Paroxetine의 항우울효과와 기억증진효과. *대한신심스트레스학회지.* 1997;5(1):55-65.
23. 김두환. 歸脾溫膽湯의 항스트레스에 대한 실험적 연구. *경희한의과논문집.* 1986;9:523-537.
24. 조진영, 황의완. 歸脾溫膽湯의 항스트레스 효과에 관한 실험적 연구. *동의신경정신과학회지.* 1991;2(1):51-69.
25. 조진영, 황의완. 歸脾溫膽湯이 흰쥐의 항스트레스와 免疫反應에 미치는 영향. *동의신경정신과학회지.* 1995;6(1):1-17.
26. 김형철, 정대규. 歸脾湯, 加味溫膽湯, 歸脾溫膽湯의 항스트레스 效能 比較研究. *동의신경정신과학회지.* 1993;4(1):99-120.
27. Willner P. Animal models as simulations of depression. *Trends Pharmacol Sci.* 1991; 12(4):131-136.
28. 한정수, 신선희, 김기석. 공포로 상승된 경악 반응에서의 편도체 노어에피네프린의 역할. *한국심리학회지.* 1992;4:97-107.
29. 김재일, 김현태, 김기석. 상승된 경악반응에서의 내측 슬상핵의 역할. *한국심리학회지.* 1992;4:122-140.
30. Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression : a 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology.* 1997;134(4): 319-29.
31. Papp M, Willner P, Muscat R. Behavioural sensitization to a dopamine agonist is associated with reversal of stress-induced anhedonia. *Psychopharmacology.* 1993;110 (1-2):159-64.
32. 이기철, 조선영, 이정호, 김현택. Fluoxetine 와 Choline 병합 투여가 경도의 만성적 스트레스 처리한 백서의 수동 회피학습에 미치는 영향. *신경정신의학.* 1998;37(2):372-380.
33. 홍대성, 김종우, 황의완. 麝香蘇合元이 情緒反應性和 Alzheimer's disease 모델 白鼠의 學習에 미치는 영향. *동의신경정신과학회지.* 1999;10(1):17-38.
34. Katz RJ, Roth KA, Carroll BJ. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat : implications for a model of depression. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1981;5(2):247-51.
35. Benelli A, Filafarro M, Bertolini A, Genedani S. Influence of S-adenosil-L-methionine on chronic mild stress-induced anhedonia in castrated rats. *Br. J. Pharmacol.* 1999;127(3):645-54.
36. 홍원식. 韓醫學에서 보는 精神과 身體의 관계. *정신신체의학.* 1994;2(1):52-58.
37. 王顯明. 中醫內科辨證學. 北京: 人民衛生出版社. 1984:460-467, 470-485.
38. 楊維傑. 黃帝內經素問. 서울: 成輔社. 1976:85, 527, 623.
39. 李聰甫. 金元四大醫家學術思想之研究. 北京: 人民衛生出版社. 1983:248.
40. 張介賓. 景岳全書. 上海: 上海科學技術出版社. 1984:354-360.
41. 龔廷賢. 壽世保元. 서울: 醫聖堂. 1993:303-311.

42. 龔廷賢. 萬病回春. 北京: 人民衛生出版社. 1984:108-110, 225-231.
43. 孫思邈. 千金要方. 서울: 大星文化社. 1984: 212-217.
44. 嚴用和. 重訂嚴氏濟生方. 北京: 人民衛生出版社. 1980:115, 117.
45. 黃度淵. 方藥合編. 서울: 杏林出版社. 1983: 170, 183.
46. 李尙仁. 本草學. 서울: 醫藥社. 1975:51, 54, 58, 95, 101, 112, 125, 281, 292, 344, 347, 348, 354, 401.
47. 上海中醫學院. 中草藥學. 香港: 商務印書館. 1975:42, 222, 325, 355, 460, 480, 511, 520, 524, 525, 570.
48. Willner P, Moreau JL, Nielsen CK, Papp M, Sluzewska A. Decreased hedonic responsiveness following chronic mild stress is not secondary to loss of body weight. *Physiol. Behav.* 1996;60(1):129-34.
49. Plaznik A, Palejko W, Stefanski R, Kostowski W. Open field behavior of rats reared in different social conditions: the effects of stress and imipramine. *Pol. J. Pharmacol.* 1993;45(3):243-52.