

加味四七湯이 구속 Stress 생쥐의 뇌 부위별 Serotonin 함량에 미치는 영향

홍의실, 전찬용, 박종형, 한양희, 김동우, 박세기, 최유경, 백은기, 한지완, 하경식*

경원대학교 한의과대학 내과학교실, 가천의대 동인천 길병원 신경과*

The Effects of Gamisachi-tang on the Serotonin Contents in Separate Brain Region of Mice Immobilized by Stress.

Ui-Sil Hong, Chan-Yong Jun, Jong-Hyung Park, Yang-Hi Han, Dong-U Kim, Se-Gi Park, You-Kyung Choi, Eun-Gi Baek, Ji-Wan Han, Kyung-Sik Ha*

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Kyung-won University
Department of Neurology, Gachon College of Medicine, Dong-Inchon Kil Hospital*

Background and Objectives ; This experimental study was conducted to evaluate an anti-stress effect of *Gamisachi-tang*(加味四七湯) on mice immobilized by stress.

Methods : The experimental animals were immobilized by stress for 15 minutes, and administered 9mg/20g or 18mg/20g of *Gamisachi-tang*(加味四七湯) extract for seven days before they got stressed.

The serotonin contents in the frontal cortex, hypothalamus, corpus striatum, hippocampus were measured by HPLC method in rat brain.

Results : In frontal cortex, serotonin contents significantly decreased in both sample A and B group compared to the controlled group.

In the hypothalamus, serotonin contents increased in both sample A and B group compared to the controlled group.

In the corpus striatum, serotonin contents significantly increased in both sample A and B group compared to the controlled group.

In the hippocampus, serotonin contents significantly increased in both sample A and B group compared to the controlled group.

Conclusions : According to the above results, *Gamisachi-tang*(加味四七湯) had a significant impact on the changes in serotonin contents, which occurred in a separated part of mouse brain caused by stress.

Key Words : *Gamisachi-tang*(加味四七湯), serotonin contents, immobilization stress, brain region.

I. 緒 論

스트레스란 생체에 가해진 각종의 유해인자에 대한 생체의 반응과 그에 따른 방어반응의 총화로서, 자극의 정도가 과도하고 지속적일 경우 개인의 잠재적 능력을 지나치게 소모시켜 조직의 기능장애를 일으킬 수 있다.²

韓醫學에서《內經》 및 歷代醫家들의

스트레스에 관련된 이해를 보면, 七情에 의한 정신적인 인자를 중요시하는 면이 많으며, 이를 주로 情志의 過極으로 인하여 생기는 氣의 병리적 현상, 氣의 병리적 산물인 火나 痰, 정신병리의 기초적 물질인 營血의 부족에 의한 것으로 보았다.³ 七情에 상하여 痰氣鬱結 窒碍於咽喉之間하여 咯之不出 嚔之不下하는 梅核氣는 흔히 히스테리성 球

(globus hystericus)라고도 이해되는 것으로 만성적인 스트레스가 누적되면 氣가 상충하게 되고 이 기운이 목부위의 좁은 지역을 통과하면 痰이 생기고 이런 상태가 持續되어 목에 무엇인가 걸려있는 듯한 답답함을 호소한다고 보았다. 이 때 臨床的으로는 朱의 加味四七湯을 많이 사용하는데 이는 行氣散結, 降逆化痰하여 心身安定의 효능을 가지며, 現代醫學的으로 볼 때 스트레스와 같은 精神的인 원인이 發病因子로 작용하는 心身症의 증상을 치료한다.

Serotonin은 1948년 Cleveland

접수: 2002년 3월 14일 채택: 2002년 4월 17일
교신저자: 홍의실 (서울시 송파구 송파동 20-8 경원대 부속 서울한방병원 내과학교실, 전화: 02)425-3456, 팩스: 02)425-3560, E-mail: cardura@lycos.co.kr)

Clinic의 연구자들에 의하여 발견되어 졌는데, 1976년에 Page 등은 혈액이 응고할 때 혈소판으로부터 혈청 속으로 분비되는 수축성 물질을 'Serotonin' 이라 명명하였고⁶ 이는 혈소판 뿐만 아니라 위장관이나 중추신경계에도 널리 분포하고 있음이 밝혀졌다. 이 중 중추신경계에 있어 serotonin이 증가하면 鎮靜, 嗜眠, 組織反應低下 및 視覺識別缺損이 일어나고 부족하면 不眠, 識別能力增強, 習慣障礙등이 나타난다.

스트레스 감수시 인체는 대뇌피질에서 시상하부를 거쳐 뇌하수체에 자극을 보내어 부신피질에서 여러 가지 호르몬을 분비하여 다른 내분비선이나 장기에 유해한 스트레스 작용을 최소화시키고 하는데,⁷ 이러한 과정에서 serotonin은 자체 분비에 따른 행동변화⁸ 뿐만 아니라, 몸 속 내분비계와 서로 작용하여 생체 변화를 중개하는 역할을 하게 되며, 이는 뇌 내의 각 부분에서 작용하게 되고 이 때 serotonin의 함량은 그 대사에 따라 뇌 내 각 부분에 따른 相異한 변화를 가지게 된다.

이에 저자는 항스트레스 효과를 검증하기 위하여 생쥐에게 加味四七湯을 투여하고 구속 스트레스를 부여한 뒤 뇌를 적출하여 부위별 serotonin 함량을 살펴본 바 유의한 성적을 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 實驗方法

1. 藥材 및 動物

1) 약재

동물 실험 약재는 경원대학교 부속한방병원에서 제공한 것을 사용하였으며, 처방은 《東醫寶鑑》^{9,10} 痰飲門에 수록되어 있는 加味四七湯으로, 각각의 구성 약재와 1貼 分量은 아래와 같다. 단 1錢

약재명	생약명	학명	용량(g)
半夏	<i>Pinelliae Rhizoma</i>	<i>Pinellia ternata</i> BREIT	4.0
陳皮	<i>Citri Pericarpium</i>	<i>Citrus unshiu</i> MARKOVICH	4.0
赤茯苓	<i>Poria</i>	<i>Poria cocos</i> WOLF	4.0
神麴炒	<i>Massa Medicata Fermentata</i>	<i>Triticum sativum</i> LINNE	3.0
枳實	<i>Aurantii Immaturus Fructus</i>	<i>Poncirus trifoliata</i> RAFIN	3.0
南星炮	<i>Arisaematis Rhizoma</i>	<i>Arisaema amurense</i> var. NAKAI	3.0
青皮	<i>Citri Reticulatae Pericarpium</i>	<i>Citrus unshiu</i> MARKOVICH	2.0
厚朴	<i>Magnoliae Cortex</i>	<i>Magnolia officinalis</i> REHD	2.0
蘇葉	<i>Perillae Fructus</i>	<i>Perilla frutescens</i> var. KUCO	2.0
檳榔	<i>Arecae Semen</i>	<i>Areca catechu</i> L.	2.0
砂仁	<i>Amomi Fructus</i>	<i>Amomum villosum</i> LOUR	2.0
白豆蔻	<i>Amomi Rotundus Fructus</i>	<i>Amomum kravanh</i> PIRRE ex CAGNEP	1.5
益智仁	<i>Alpiniae Oxyphyllae Fructus</i>	<i>Alpinia oxyphylla</i> MIQ	1.5
生薑	<i>Zingiberis Rhizoma Recens</i>	<i>Zingiber officinale</i> ROSC	10.0
Total amount			44.0

은 4.0 g으로 환산하였다.

2) 동물

실험동물은 ICR계 수컷 생쥐를 대한 실험 동물 센터에서 공급받아 environment controlled rearing system(DJ1617, 한국)에서 고품사료(제일제당사)와 물을 충분히 공급하면서 실험실 환경에서 2주간 적응시킨 후 20 g 내외의 생쥐를 실험에 이용하였다.

2. 方法

1) 검액의 조제

加味四七湯 10첩을 환류 냉각기가 부착된 3,000 ml round flask에 넣고 증류수 2,000 ml를 넣어 약 4시간동안 가열한 후 여과포로 여과한 여액을 rotary evaporator로 감압 농축한 다음 deep freezer에서 동결시켰다. 동결된 검액을 freeze dryer에서 24시간 동결 건조하여 加味四七湯 추출물 53 g을 얻었다.

2) 스트레스 부여와 뇌의 부위별 분리
생쥐 각각 10 마리씩을 정상군(Normal), 대조군(Control) 및 실험군으로 나누었다. 실험군은 다시 加味四七

湯 추출물을 생쥐 20 g당 9 mg을 생리 식염수 0.1 cc에 녹여 경구 투여한 군(Sample A)과 加味四七湯 추출물을 18 mg 경구 투여한 군(Sample B)으로 나누었다. 약물은 1일 1회씩 7일간 투여하였으며 7일째 복약후 1시간 뒤 뇌 적출을 시행하였다. 대조군은 같은 양의 생리식염수를 경구 투여하였다. 대조군과 실험군은 길이 15 cm, 직경 3 cm되는 원통형의 용기에 mouse를 넣고 15 분간 拘束 스트레스를 가한 다음 생쥐를 decapitation으로 희생시켜 뇌를 적출 하였다. 적출한 뇌에서 전두대뇌피질, 해마, 선조체 및 시상하부 부위를 분리하여 각각 화학천칭으로 무게를 측정 한 다음 -83 ℃되는 deep freezer에 넣어 보관하였다. 적출한 뇌 조직은 분석 시까지 5일 이내에 시행하였다.

3) 뇌조직 시료의 전처리 방법

분리한 뇌조직은 perchloric acid용액 600 μl(0.17 M perchloric acid 510 μl + 2 μM DHBA 90 μl)에 넣어 sonicator로 균질화하고 4 ℃에서 10분간 방치한 후 4 ℃, 11,000 rpm으로 30 분간 원심 분리하여 상정액을 채취하여

Analytical Condition for Brain Serotonin Contents in Mice

Item	Condition
Pump	Model 2350 Pump (ESA, 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	0.02 M sodium phosphate - 0.0003 M EDTA - 0.0008 M octanesulfonic acid - 9.5 % acetonitrile(pH 3.6)
Flow rate	1.0 ml / min
Sample volume	20 μ l
Chart Speed	0.35 cm / min

millipore filter(0.2 μ m)로 여과하여 HPLC주입용 시료로 사용하였다.

4) Serotonin 정량 방법

Serotonin 정량은 DHBA에 의한 internal standard 방법을 사용하였으며, 측정된 수치를 ng / g wet brain tissue로 계산하여 자료로 사용하였다. Serotonin양을 표준화하기 위하여 perchloric acid용액 600 μ l(0.17 M perchloric acid 510 μ l+2 μ M DHBA 90 μ l)에 serotonin(Sigma H-7752, U.S.A.)를 1 ng씩 넣어 standard로 사용하였다.

HPLC의 분석을 위한 시약으로서는 Sodium phosphate monobasic (NaH₂PO₄), Sodium 1-Octanesulphonate(SOS), Ethylenediami-netetraacetic acid(EDTA)는 특급시약으로 사용하였고, Acetonitrile(CH₃CN)은 HPLC용(Merck Co. U.S.A.)으로 사용하였으며, 물은 초순수를 사용하였다. 조직 내에서의 serotonin 추출용 시약으로는 perchloric acid(PCA)를 사용하였다.

5) 分析條件

뇌조직중의 serotonin함량을 측정하기 위한 HPLC의 조건은 다음과 같다.

3. 統計處理

통계처리는 Graphpad prism(U.S.A)을 사용하여 Student's T-test를 이용해 검정한 P값이 0.05 미만일 때 유의한 것으로 판정하였다.

III. 結果

1. 전두대뇌피질의 Serotonin 함량 측정

전두대뇌피질의 serotonin 함량은 정상군이 1009 \pm 92.2 ng / g wet brain tissue인데 비하여 구속 스트레스를 부여한 대조군은 2612 \pm 246.4 ng / g wet brain tissue로 증가하였다. 약물을 투여한 실험군 A는 1701 \pm 219.0 ng / g wet brain tissue로 대조군에 비해 유의성있게(P<0.05) 감소하였으며, 실험군 B도 1724.5 \pm 136.4 ng / g wet brain tissue로 대조군에 비해서 유의성있게(P<0.01) 감소하였다.

2. 시상하부의 Serotonin 함량 측정

시상하부의 serotonin 함량은 정상군이 422.3 \pm 110.1 ng / g wet brain tissue인데 비하여 대조군은 892.0 \pm 155.2 ng / g wet brain tissue로 증가하였다. 반면 실험군 A는 769.8 \pm 55.9 ng / g wet brain tissue로 대조군에 비

해 감소 경향을 보였으며, 실험군 B는 585.7 \pm 46.2 ng / g wet brain tissue로 대조군에 비해서 감소되었으나, 모두 유의성은 없었다.

3. 선조체의 Serotonin 함량 측정

선조체의 serotonin 함량은 정상군이 248.1 \pm 15.9 ng / g wet brain tissue 인 반면 대조군은 213.5 \pm 18.5 ng / g wet brain tissue로 감소하였다. 실험군 A는 246.5 \pm 13.7 ng / g wet brain tissue로 대조군에 비해 약간의 증가를 보였으며, 실험군 B도 258.4 \pm 14.6 ng / g wet brain tissue로 대조군 및 실험군 A에 비해서 증가 경향을 보였으나 유의성은 없었다.

4. 해마의 Serotonin 함량 측정

해마의 serotonin 함량은 정상군이 574.4 \pm 54.8 ng / g wet brain tissue 인데 비하여 대조군은 231.0 \pm 28.6 ng / g wet brain tissue로 감소하였다. 실험군 A는 594.2 \pm 76.9 ng / g wet brain tissue로 대조군에 비해 유의성있게(P<0.001) 증가되었으며, 실험군 B도 536.0 \pm 54.4 ng / g wet brain tissue로 실험군 A에 비해서 약간의 감소를 보였으나 대조군에 비해서는 증가되었다.

IV. 考 察

최근 心身醫學의 흐름은 단순히 心因과 질병의 인과관계만을 추구하는 것에서 진일보하여 한편으로는 사회문화적 영향을, 다른 한편으로는 세포, 분자단위까지 관련인자간 일어나는 交互작용 시스템을 고려하고 있다. 또한 交互작용 시스템 중 뇌도 신체의 한 기관이므로 뇌 자체가 표적기관이 되는 스트레스

상태에 대한 연구가 진행되고 있다.⁵

이에 따라 스트레스 자극시 변화되는 신경 및 내분비계 변화를 보면 매우 복잡하고 다양한데, 그 중 일관성 있는 변화를 나타내는 호르몬을 살펴보면, 스트레스 감수시 일차적으로 교감신경계의 활성이 증대되어 epinephrine, norepinephrine의 분비가 촉진되고, 교감신경계의 활성보다는 다소 느리긴 하나 시상하부 - 뇌하수체 - 부신피질계의 활성이 증대되어 ACTH(adrenocorticotrophic hormone), corticosterone의 분비가 증가되며 또한 중추신경계의 opioid peptide의 분비가 증가되는데, 이 호르몬들은 모두 중추 신경계의 serotonin에 의해 분비가 조절된다는 보고들이 있다.^{12,13} 체내에서 serotonin의 작용은 크게 말초 및 중추작용으로 대별할 수 있으며 최근들어 여러 종류의 중추 serotonin수용체가 발견되면서 serotonin의 중추작용에 대한 관심이 점차 커지고 있는 실정이다.¹⁴ Serotonin의 중추 작용은 수면에 대한 저항을 감소시켜 수면을 유도하며, 식욕조절에 관여하여 식이 섭취를 감소시키고, 탄수화물 식이에 대한 선호도를 저하시킨다. Serotonin이 소량 분비될 경우 우울증에 빠지고 다량 분비되면 정신분열증을 유발한다.¹⁵ 또한 serotonin은 뇌의 교, 봉선 부위, 상부 뇌간의 핵에 존재하여 환각에 의한 행동이상 뿐 아니라 체온 조절, 뇌하수체 호르몬 유리, 추체외로계 활동 등 여러가지 중추기능에 관여한다고 알려져 있다.^{14,15}

이에 대해 韓藥投與로써 stress와 serotonin에 관련한 실험 보고에는 車¹⁶의 補血安神湯이 拘束 stress 환쥐의 腦部位別 catecholamine 함량에 미치는 영향, 朴¹⁷의 芎藭化痰煎의 抗스트레스 효과에 대한 實驗的 研究에서의

serotonin 함량 변화 연구, 柳¹⁸의 歸脾湯과 ascorbic acid가 熱 및 游泳 stress guinea pig의 腦 catecholamine 함량에 미치는 영향, 崔¹⁹의 柴胡疎肝散 및 增味柴胡疎肝散이 stress 白鼠의 腦部位別 serotonin 함량變化에 미치는 영향 등이 있으며, 여기에서 각각의 약물들은 스트레스에 의한 serotonin의 함량에 유의성 있는 영향을 미친다고 보고하였다.

저자는 스트레스와 밀접한 연관이 있는 serotonin의 중추기능에 초점을 맞추어 加味四七湯을 투여하고 구속 스트레스를 부여한 생쥐의 뇌 내 serotonin 함량변화를 전두대뇌피질, 시상하부, 선조체, 해마부위로 구별하여 측정함으로써 加味四七湯이 serotonin 분비와 관련한 항스트레스 작용이 있음을 입증하기 위하여 본 실험을 진행하였다.

加味四七湯은 朱의《丹系心法附餘》⁴에 처음으로 기재되었으며 그 후 여러 문헌들에 수록되어 임상에 응용되어 왔다. 加味四七湯은 四七湯과 半夏厚朴湯의 變方으로서《東醫寶鑑》^{9,10}에는 氣嗽, 氣喘을 主治하는 神門과 梅核氣를 主治하는 痰飲門에 各異한 加味四七湯이 수록되었다. 본 실험에서 저자는 스트레스의 산물인 梅核氣에 초점을 맞추어 이를 主治하는《東醫寶鑑》^{9,10} 痰飲門의 처방을 기본으로 하였다. 痰飲門의 加味四七湯은 半夏, 陳皮, 赤茯苓, 神麴炒, 枳實, 南星炮, 青皮, 厚朴, 紫蘇葉, 檳榔, 縮砂, 白豆蔻, 益智仁, 生薑 등으로 構成되었으며, 半夏는 祛濕化痰, 發表開鬱 등의 效能이 있고, 陳皮는 導滯消痰 定嘔止嗽하며, 神麴은 通氣行滯하며, 枳實은 痰熱을 淸化시키고, 南星은 治風散血하여 勝濕除痰하며, 青皮는 散積消痞하며, 厚朴은 濕滿을 散하여 平胃調中하고, 紫蘇葉은 發散風寒하며, 檳榔은 消食行痰, 除風하며, 白豆蔻는 三焦를 流行하고

脾胃를 溫暖하게 하며, 益智仁은 補氣助陽하여 滋精固氣하며, 生薑은 祛寒發表 調中의 作用이 있다.^{20,21} 이러한 약물구성으로 加味四七湯은 行氣散結, 降逆化痰 하여 心神안정의 효능을 가지며 梅核氣를 비롯한 咽中如有物阻, 咯吐不出, 吞咽不下, 胸脇滿悶, 或咳或嘔⁹ 등 현대 의학적으로 볼 때 스트레스와 같은 정신적인 원인이 발병인으로 작용하는 心身症의 증상을 치료한다.

전두대뇌피질(frontal cortex)은 전운동영역의 앞쪽에 위치하고 인간의 지능이 자리잡은 곳으로 생각되며, 판단 통찰 및 적당한 행동의 선택 등과 관련이 있다.^{22,23} 전두대뇌피질의 serotonin 함량은 정상군에 비하여 구속 stress를 부여한 대조군에서 증가하였다. 반면 약물을 투여한 실험군 A는 대조군에 비해 유의성있게 감소되었으며, 실험군 B도 대조군에 비해 감소되었다. 실험군 A와 B의 감소는 스트레스로 인한 serotonin 함량의 증가 억제를 뜻하며 이는 약물 투여군이 스트레스에 감수되지 않은 정상군의 serotonin 함량에 근접함을 시사한다.

시상하부(hypothalamus)는 간뇌의 일부로 시상하구(hypothalamic sulcus)의 하부에 위치해 있다. 전방은 시삭전역, 중판, 전유공질에, 위쪽과 뒤쪽은 시상 복측부 또는 하시상부, 외측은 시삭과 내포의 하부까지 이른다. 시상하부는 생체 항상성기전이나 내분비기능의 최고의 조절중추로 작용한다.^{22,24} 시상하부의 serotonin 함량 변화는 정상군에 비하여 대조군은 증가하였고 실험군 A는 대조군에 비해 감소 경향을 보였으며, 실험군 B도 대조군에 비해서 감소 경향을 보였다. 실험군 A와 B의 감소는 스트레스로 인한 serotonin 함량의 증가 억제를 뜻하며 이 역시 약물

투여군이 스트레스에 감수되지 않은 정상군의 serotonin 함량에 근접함을 시사한다.

선조체(corpus striatum)는 기저핵의 일부로 미상핵과 랜즈핵, 전장과 편도체로 구성되는데, 이 선조체의 신경원은 무의식적으로 이루어지는 운동을 시작하고 억제한다.²³ 선조체의 serotonin 함량 변화는 정상군에 비해 대조군은 감소하였다. 실험군 A는 대조군에 비해 증가 경향을 보였으며, 실험군 B도 대조군에 비해서 증가 경향을 보였다. 실험군 A와 B의 증가는 스트레스로 인한 serotonin 함량의 감소 억제를 뜻하며 이도 또한 약물투여군이 스트레스에 감수되지 않은 정상군의 serotonin 함량에 근접함을 시사한다.

해마(hippocampus)는 부등피질로 2층의 세포층과 산재성의 신경원을 갖고 있는 여러 층의 신경섬유층으로 이루어지며, 심부쪽 측뇌실의 벽으로부터 표면방향, 즉 해마의 방향으로 백관, 상행층, 추체세포층, 방사상층, 망상층, 분자층을 이룬다. 이는 신경계 안에서 감정, 본능적 충동, 본능행동의 programing 등에 관여하는 요소를 함유하고 있다.²¹ 해마의 serotonin의 변화는 정상군에 비하여 대조군은 감소하였다. 실험군 A는 대조군에 비해 유의성있게 증가되었으며, 실험군 B도 대조군에 비해서 증가되었는데, 이 때 실험군 A는 해마에서 대조군에 비해 증가의 유의성이 크게 인정되었고, 실험군 B 또한 대조군에 비해 증가의 유의성이 크게 인정되었다. 실험군 A와 B의 증가는 스트레스로 인한 serotonin 함량의 감소 억제를 뜻하며 이도 또한 약물 투여군이 스트레스에 감수되지 않은 정상군의 serotonin 함량에 근접함을 시사한다.

이상의 실험 결과에서 加味四七湯의

전 투여 후 구속 스트레스를 유발한 생쥐에서 serotonin의 증감이 억제되어 정상군에 근접함을 관찰하였다. 이는 임상에서 加味四七湯이 梅核氣 등의 心身症에 多用되는 현실에 비추어보아 유의한 결과라 할 수 있다.

V. 結 論

加味四七湯의 항스트레스 효과를 규명하기 위해 加味四七湯을 경구투여하고 구속 스트레스를 부여한 후 뇌의 전두대뇌피질, 시상하부, 선조체, 해마 부위의 serotonin의 함량을 관찰한 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 전두대뇌피질의 serotonin 함량은 스트레스를 가한 대조군에서 증가되었고, 약물을 투여한 실험군에서는 대조군에 비하여 유의성있게 증가억제 되었다.
2. 시상하부의 serotonin 함량은 스트레스를 가한 대조군에서 증가하였고, 약물을 투여한 실험군에서는 대조군에 비하여 증가억제 경향을 나타내었다.
3. 선조체의 serotonin 함량은 스트레스를 가한 대조군에서 감소하였고, 약물을 투여한 실험군에서는 대조군에 비하여 감소억제 경향을 나타내었다.
4. 해마의 serotonin 함량은 스트레스를 가한 대조군에서 감소하였고, 약물을 투여한 실험군에서는 대조군에 비하여 유의성있게 감소억제 되었다.

이상의 결과에서 加味四七湯이 구속 스트레스 생쥐에서 항스트레스 효과가 있었으며, 스트레스 관련 질환에 응용될 수 있을 것으로 思料된다.

參考文獻

1. 金鍾佑. Stress의 韓醫學的 理解. 東醫神經精神科學會誌. 1993;4(1):19-26.

2. 李丙允. 精神醫學辭典. 서울: 一潮閣;1990,272.
3. 金根宇. 抗스트레스 실험에 관한 비교연구. 東醫神經精神科學會誌. 1997;8(1): 111-125.
4. 朱震亨. 丹溪心法附餘. 서울: 大星文化社;1982,378
5. 黃義完. 東醫精神醫學. 서울: 現代醫學書籍社;1988,64,618,102,107-109,160-161,651-652,783.
6. Peroutka SJ and Snyder SH. Mol. Pharmacol. NY:academy of science ;1979,16,687-699.
7. 宋點植. Stressor에 따른 身體生理反應에 대한 동의학적 고찰. 大韓韓醫學會誌. 1983;4(2):43-47.
8. 金在佶. 臨床韓方藥物療法. 서울: 南山堂;1987,470.
9. 許 浚. 東醫寶鑑. 서울: 南山堂;1991, 130,254.
10. 許 浚. 對譯東醫寶鑑. 서울: 法人文化社;1999,281,639.
11. 文濬典, 安圭錫, 崔昇勳. 病理學. 서울: 高文社;1990,57-68,132-137.
12. Van Loon GR, Shum A, De Souza EB. Triphasic changes in plasma ACTH concentration and brain serotonin synthesis rate following adrenalectomy in rats. Neuroendocrinology. 1982; 34:90-98
13. Sole MJ. Decreased brain serotonin turnover after short term adrenalectomy in rats; A comparison of four turnover methods. Endocrinology. 1981;108:1392-1408
14. Zygmunt L, Christopher J. Pycock. Neurotransmitters & Drug. 서울: 하나의 학사;1996, 121-127,173-197.
15. Richard F. Thompson. 腦. 서울: 星苑社;1996,119-122.

16. 車倫周. 補血安神湯이 拘束 Stress 흰쥐 腦部位別 Catecholamine 含量에 미치는 影響 大韓韓醫學會誌. 1991;12(2):14-25.
17. 朴斗秉. 芎藭化痰煎의 抗스트레스 效果에 대한 實驗的 研究. 大韓韓醫學會誌. 1999;20(1):172-184.
18. 柳在奎. 歸脾湯과 Ascorbic acid가 熱 및 游泳 Stress guinea pig의 腦 Catecholamine 含量에 미치는 影響 東醫神經精神科學會誌. 1995;6(1):41-49.
19. 崔文錫. 柴胡疎肝散 및 增味柴胡疎肝散이 Stress 白鼠의 腦部位別 Serotonin 含量 變化에 미치는 影響 暎園大學校 大學院; 1998
20. 李尙仁. 本草學. 서울:永林社;1991, 136,291,296,349,448,483.
21. 申佶求. 申氏本草學. 서울:壽文社;1973,55,221,242,357.
22. 신문균 外. 인체해부학. 서울:현문사;1998,366,370-374.
23. Frank H. Netter. The CIBA Collection of Medical Illustrations. U.S.A.: Novartis; 2000,26-29,138-139.
24. 민현기. 임상내분비학. 서울: 고려의학; 1999,84-85.