

원저

人參, 酸棗仁, 熟地黃이 생쥐 腦의 serotonin 면역반응성 세포에 미치는 영향

최재홍, 이동원

동신대학교 한의과대학 신경정신과학교실

Effects of *Ginseng Radix*, *Zizyphi Spinosae Semen* and *Rehmanniae Radix Preparat* on the Serotonin-immunoreactive Cells of the Mouse Brain

Jae-Hong Choi, Dong-Won Lee

Department of Neuropsychiatry, College of Oriental medicine, Dongshin University

Objectives : The aim of this study was to investigate the effects of *Ginseng Radix* (*Panax ginseng* C.A. MEY.), *Zizyphi Spinosae Semen* (*Zizyphus spinosa* HU.) and *Rehmanniae Radix Preparat* (*Rehmannia glutinosa* LIBOSCH.) on the serotonin-immunoreactivity cells in the Caudal raphe nuclei, Rostal raphe nuclei and hippocampus of the mouse brain.

Methods : The mice were stressed by restraining for one hour and treated with herbal medicine by oral feeding. The mice were killed after one hour and observed by electron microscope after immunohistochemical staining.

Results : In the caudal raphe nuclei of the medulla oblongata, the highest number of 5-HT immunoreactivity cells were observed at the *Zizyphi Spinosae Semen*-treated group, while the lowest level among the herbs treatment group was shown at the *Ginseng Radix* group. In the hippocampus, serotonin-immunoreactive cells were expressed significantly at the CA3 area while the lowest level of it was shown at the control group. In the midbrain, immunoreactive cells were expressed higher than other groups, while observed at the lowest level in the control group.

Conclusions : The extracts of *Zizyphi Spinosae Semen*, *Rehmanniae Radix Preparat* and *Ginseng Radix* show a certain degree of effect on the change of serotonin immunoreactive neurons as an index of nerve disorder. (*J Korean Oriental Med* 2002;23(2):78-87)

Key Words: stress, serotonin, immunoreactivity, *Ginseng Radix*, *Zizyphi Spinosae Semen*, *Rehmanniae Radix Preparat*

서론

Stress란 생체에 가해진 여러 가지 상해 및 자극에

대하여 체내에서 일어나는 비특이적인 생물반응을 말하며, 생체에 스트레스를 일으키게 하는 상해와 자극을 stressor라고 한다.

勞倦傷神, 七情鬱滯, 嗜慾傷精, 飲食內傷 및 六氣侵犯 등의 다양한 stressor가 신체에 氣鬱, 氣滯, 血虛, 虛損, 五臟의 虛實, 痰飲 혹은 火 등의 각종 병리적 상태를 유발하지만¹⁾ 특히 오늘날에는 복잡한 현대사

· 접수 : 2001년 11월 21일 · 채택 : 2002년 3월 30일
· 교신저자 : 이동원, 전남 순천시 조례동 1722-9 동신대학교
부속 순천함방병원 신경정신과학교실
(Tel. 061-729-7166, E-mail: leedww1@kornet.net)

회에서 발생하는 정신적 stressor, 즉 七情에 의한 질병이 증가하고 있어 이에 대한 대책이 절실히 요구되고 있다.

Serotonin(5-HT)은 신경전달물질의 하나로 tryptophan에서 생성되며 혈소판, 비만세포, 장크롬친화성 세포에서 발견되고 뇌에서는 뇌저에서부터 중뇌의 중심부에 자리잡고 있는 봉선핵군에 모여있다²⁾. 뇌내에서 serotonin이 저하될 경우 우울증이, 상승될 경우 조증이 나타날 수 있으며³⁾, 우울증 환자의 認識과 관련된 영역에서 5-HT turnover가 낮게 나타난다고 한다^{4,5)}.

최근 人蔘^{6,7)}, 木香⁸⁾, 酸棗仁^{9,10)}, 요한초¹¹⁾ 등의 단미제나 天麻散¹²⁾, 蘇合香元¹³⁾, 酸棗仁湯¹⁴⁾ 등의 처방에 대한 진정, 항스트레스 및 항우울의 효과를 확인하기 위하여, 또는 鍼 刺戟 및 水鍼의 진통효과를 평가하기 위하여 뇌내 serotonin의 변화를 측정 한 실험적 연구들^{14,15,16)}이 있어 왔으나 구속 스트레스 후 단기간의 약물 투여에 따른 serotonin의 변화를 관찰한 경우는 없었고 또한 대부분 정량분석하였을 뿐 면역조직화학염색으로 조직화학반응을 직접 관찰한 예는 없었다.

人蔘은 寧神益智하고 酸棗仁은 寧心安神하며 熟地黃은 補血滋陰하는 작용이 있어 이들 추출물의 투여가 항stress 작용이 있을 거라 사료된다. 이에 저자는 人蔘, 酸棗仁, 熟地黃이 stress를 유발시킨 생쥐의 습뇌 꼬리쪽 술기핵(Caudal raphe nuclei), 다리뇌와 중뇌의 입쪽술기핵(Rostal raphe nuclei) 및 해마(Hippocampus) 부위에서의 serotonin 면역반응 신경 세포들에 미치는 영향을 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 실험 동물 및 stress 유발

체중 25g내외의 웅성 생쥐(ICR strain)를 다물사이언스(주)로부터 구입하여, 동신대학교 한의과대학 동물사육실에서 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 실험군은 정상적인 생쥐의 뒷다리를 테이프를 사용하여 묶은 후 1시간 동안 방치하였다.

2. 실험군의 분류

실험군은 정상 대조군(이하 '정상군'), stress 유발 대조군(이하 '대조군'), stress 유발 후 人蔘 투여군(이하 '인삼 투여군'), stress 유발 후 酸棗仁 투여군(이하 '산조인 투여군'), stress 유발 후 熟地黃 투여군(이하 '숙지황 투여군')으로 나누었다.

3. 약물 추출

본 실험에 사용한 약재는 동신대학교 한방병원에 서 구입 후 사용하였는데, 인삼(*Ginseng Radix, Panax ginseng C. A. MEYER.*)은 건조된 白蔘을 그대로 사용하였고 산조인(*Zizyphi Spinosae Semen, Zizyphus spinosa HU.*)은 微炒하여 사용하였으며 熟地黃(*Rehmanniae Radix Preparat, Rehmannia glutinosa LIBOSCH.*)은 건조된 地黃을 九蒸九曝하여 사용하였다. 이상의 藥物 각 40g 씩을 증류수 600ml와 함께 각각의 약탕기에 넣고 3시간 동안 전탕하였다. 전탕액만을 취하여 고속원심분리기(Centricon T-42K, Kontron)로 원심분리(5,000rpm)하여 침전물을 여별한 후 rotatory evaporator(Buchi, Netheland)를 사용하여 농축하였다. 농축 후 동결건조하여 인삼 5.69g, 산조인 4.43g, 숙지황 11.69g를 얻었다.

4. 약물 투여

대조군은 stress를 유발한 다음 saline 0.25ml을 구강투여 하였고, 약물처치군 가운데 인삼은 0.46g/kg를, 산조인은 0.36g/kg를, 숙지황은 0.96g/kg를 0.25ml의 증류수에 희석하여 stress 유발 1시간 후에 구강투여 하였다.

5. 동물 처리

실험동물은 藥物 투여 1시간 후 Thiopental sodium 50mg/kg을 복강내 주사하여 마취 시킨 다음 흉강을 열어 하대 정맥을 절단한 뒤 좌심실을 통하여 생리적 식염수로 관류하여 혈액을 제거하였다. 계속해서 4% paraformaldehyde로 관류하여 고정한 다음 두개골과 뇌막을 제거하고 뇌를 적출하여 0.1 M phosphate buffer(PB, pH 7.4)에 30% sucrose 용액을 만들어 24

시간 동안 침적하였다. 그 후 냉동절편기(Shandon cryotome E, UK)를 이용하여 30 μ m 두께의 시상 연속절편을 제작하여 면역조직화학 염색을 하였다.

6. 면역조직화학 염색

조직 절편은 1차 항체인 rabbit anti-serotonin antiserum(Chemicon)을 희석액(0.3% Triton X-100, 1% normal goat serum 및 1% bovine serum albumin in 0.1M PB)에 1:1000으로 희석하여 4 $^{\circ}$ C 냉장고에서 24시간 반응시켰다. 0.1M PB로 15분간 세척한 후 상온의 배양접시에서 2시간 동안 2차 항체인 biotinylated anti-rabbit IgG (Chemicon)를 1:250으로 희석하여 1시간 배양시킨 후 15분간 0.1M PB용액에 담구어 2회 세척하였다. 이를 다시 avidin-biotinylated enzyme complex (ABC) reagent (Vector Lab, CA, USA)를 조직에 처리 30분간 반응시키고 다시 0.1 M PB용액에서 15분간 2회 세척하였다.

DAB 발색시약을 조직에 떨어뜨려 약 20분간 발색시키고 난 후 흐르는 물에 과량의 염색시약을 제거하였다. 그 후 50, 60, 70, 80%까지의 ethanol에 몇 초 동안 담그고 90, 95, 100-I, 100-II, Xylene+ 100% EtOH, Xylene까지는 5분씩 담구어 수분을 완전히 제거 시켰다. Xylene이 마르지 않은 상태에서 Canada balsam을 한 방울 떨어뜨려 cover glass를 씌운 후 hot plate 위에서 고정하고 광학현미경으로 검경한 후 사진을 촬영하였다.

7. 조직화학 반응의 판정

조직화학 반응의 판정은 serotonin(5-HT)에 대한 면역 반응을 습뇌의 꼬리쪽 솔기핵(Caudal raphe nuclei, CR), 다리뇌와 중뇌의 입쪽 솔기핵(Rostal raphe nuclei, RR) 및 해마(Hippocampus, H) 부위로 구분하여 신경세포의 면역반응 정도에 따라 구분하였다.

결 과

정상군 생쥐 습뇌의 꼬리쪽 솔기핵(Caudal raphe nuclei)에서는 serotonin-면역반응성이 미약한 다수의

신경세포들이 관찰되었으나(Fig. 1), 뒷다리를 묶어 1시간동안 stress를 받은 대조군 생쥐 습뇌의 꼬리쪽 솔기핵(Caudal raphe nuclei)에서는 serotonin-면역반응성 세포들이 매우 드물게 관찰되었다(Fig. 2).

人蔘 추출물(0.46g/kg)을 투여한 실험군에서는 정상군보다는 미약하지만 대조군에 비하여 보다 많은 serotonin-면역반응성 세포들이 관찰되었으며(Fig. 3), 산조인 추출물(0.36g/kg)을 투여한 실험군에서는 serotonin-면역반응성 세포들이 다른 실험군에 비하여 가장 많이 관찰되었을 뿐만 아니라(Fig. 4a) 신경세포들의 serotonin-면역활성 또한 모든 실험군 중에서 가장 높게 나타났다(Fig. 4b). 숙지황 추출물(0.96g/kg)을 투여한 실험군도 산조인 투여군 보다는 미약하지만 대조군에 비하여 높은 serotonin-면역반응성을 보여주었다(Fig. 5).

정상군 생쥐 중뇌(mid-brain)의 입쪽솔기핵(Rostal raphe nuclei)에서는 다수의 serotonin-면역반응성 세포들이 관찰되었으며 특히 제3뇌실 주변의 신경조직에서 집중적으로 관찰되었다(Fig. 6). 대조군에서는 소수의 serotonin-면역반응성 세포들이 제3뇌실 주변에서 관찰되었으나 중뇌의 다른 영역에서는 거의 관찰되지 않았다(Fig. 7).

인삼 투여군에서는 정상군에 비해서는 미약하지만 대조군 보다는 높은 serotonin-면역반응성을 보여주었다(Fig. 8). 산조인 투여군의 중뇌조직에서는 전반적으로 넓게 serotonin-면역반응성 세포들이 관찰되



Fig. 1 Serotonin-immunoreactive neurons at the caudal raphe of the normal group. C, cerebellum. $\times 40$.



Fig. 2 Serotonin-immunoreactive neurons at the caudal raphe of the control group. C, cerebellum. $\times 40$.



Fig. 5 Serotonin-immunoreactive neurons at the caudal raphe of the experimental group which treated with *Rehmanniae radix preparat* extracts. C, cerebellum. $\times 40$.



Fig. 3 Serotonin-immunoreactive neurons at the caudal raphe of the experimental group which treated with *Ginseng radix* extracts. V, 4th ventricle. $\times 40$.



Fig. 6 Serotonin-immunoreactive neurons at the rostral raphe of the normal group. H, hippocampus. $\times 40$.

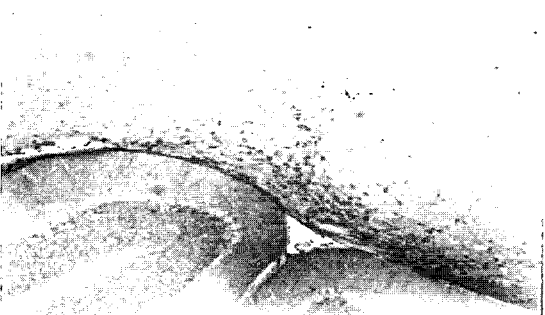


Fig. 4 Serotonin-immunoreactive neurons at the caudal raphe of the experimental group which treated with *Zizyphi spinosae semen* extracts. V, 4th ventricle. 4a, $\times 40$; 4b, $\times 200$.

었다(Fig. 9a). 이들 serotonin-면역활성을 보이는 신경 세포들 또한 다른 실험군에 비하여 세포체와 축삭에 걸쳐 매우 높게 관찰되었다(Fig. 9b). 熟地黃 투여군에서도 중뇌 부위에서 전반적으로 serotonin-면역반응성을 보여주고 있으나 세포의 수는 산조인 투여군에 비하여 적게 관찰되었다(Fig. 10)

정상군 생쥐 해마(Hippocampus)의 CA1과 CA2 영역 및 치아이랑(dentate gyrus)에서 serotonin-면역반응성 신경세포들이 집중적으로 관찰되었으나 이들 세포들의 축삭에서는 면역활성이 나타나지 않았다(Fig. 11). 대조군 생쥐에서는 해마의 치아이랑 부위에서 serotonin 면역반응성 세포들이 극소수 관찰되었다(Fig. 12).

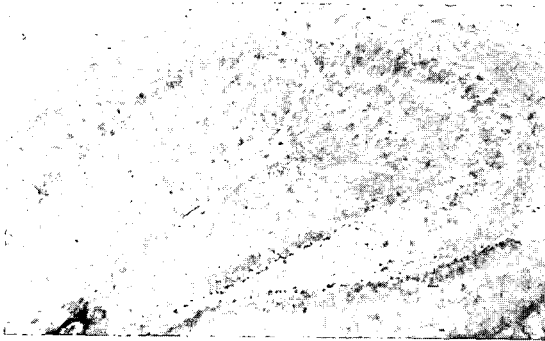


Fig. 7 Serotonin-immunoreactive neurons at the rostral raphe of the control group. H, hippocampus. $\times 40$.



Fig. 8 Serotonin-immunoreactive neurons at the rostral raphe of the experimental group which treated with *Ginseng radix* extracts. H, hippocampus, $\times 40$.

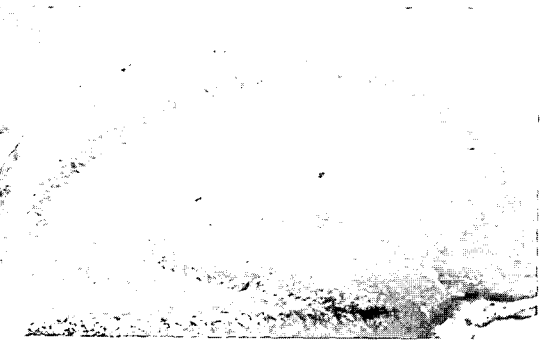


Fig. 9 Serotonin-immunoreactive neurons at the rostral raphe of the experimental group which treated with *Zizyphi spinosae semen* extracts. H, hippocampus. 9a, $\times 40$; 9b, $\times 400$

실험군의 인삼 투여군에서는 해마의 CA3 영역 신경세포들이 모든 실험군들 중에서 가장 높은 serotonin-면역반응성을 보여주었으며, 치아이랑 부위에서는 다수의 신경세포들이 serotonin-면역반응성을 보여주었으나 축삭부위 활성화는 다소 미약하였다(Fig. 13a). 이들 serotonin-면역반응세포들은 세포체는 물론 축삭부분까지 면역활성이 매우 뚜렷하게 관찰되었다(Fig. 13b). 산조인 투여군에서는 해마의 CA2와 CA3 영역의 신경세포들은 다소 미약한 serotonin-면역반응성을 보여주었으나, 치아이랑 부위에서는 다소 높은 면역반응성을 보여주었다(Fig. 14). 숙지황 투여군의 해마 부위의 신경세포들은 전반적으로 면역반응성이 미약하였으나 치아이랑 부위의 뇌조직에서는 비교적 높게 나타났다(Fig. 15).

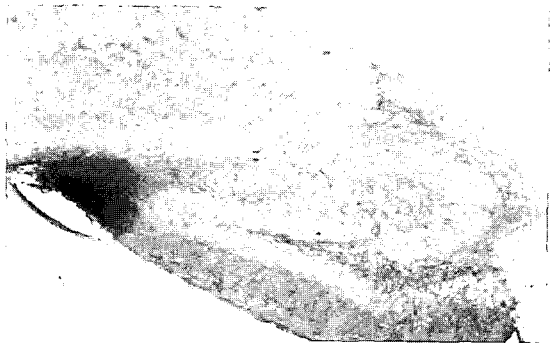


Fig. 10 Serotonin-immunoreactive neurons at the rostral raphe of the experimental group which treated with *Rehmanniae radix preparat* extracts. $\times 40$.

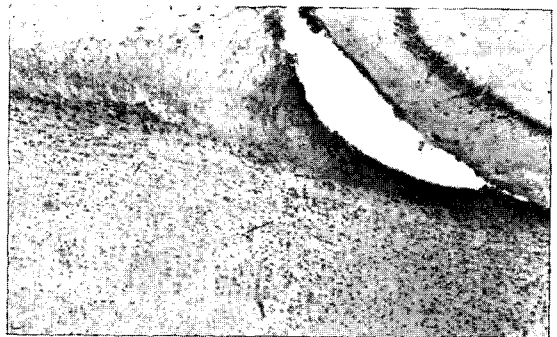


Fig. 11 Serotonin-immunoreactive neurons at the Hippocampus of the normal group. $\times 40$.

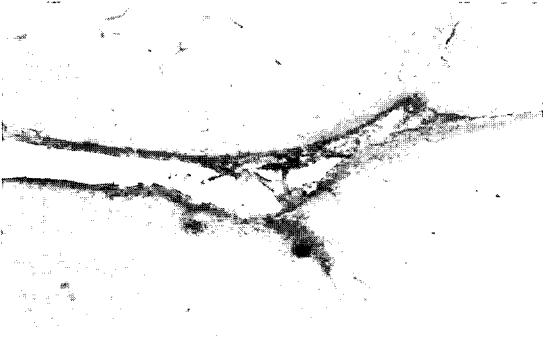


Fig. 12 Serotonin-immunoreactive neurons at the Hippocampus of the control group. $\times 40$.

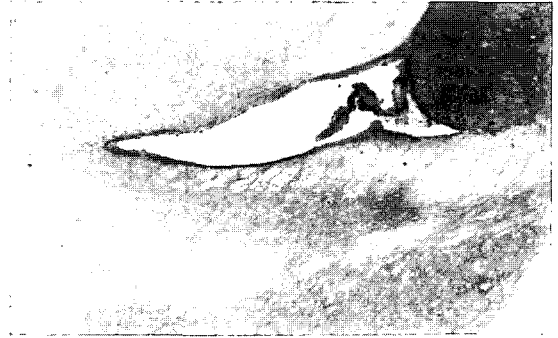


Fig. 15 Serotonin-immunoreactive neurons at the Hippocampus of the experimental group which treated with *Rehmanniae radix preparat* extracts. $\times 40$.

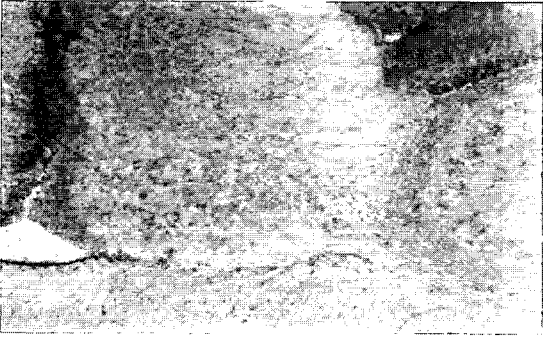


Fig. 13 Serotonin-immunoreactive neurons at the Hippocampus of the experimental group which treated with *Ginseng radix* extracts. 13a, $\times 40$; 13b, $\times 400$.

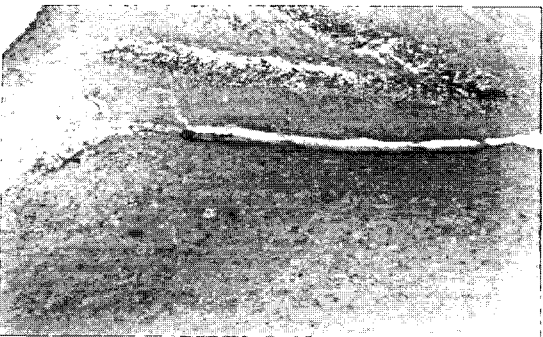


Fig. 14 Serotonin-immunoreactive neurons at the Hippocampus of the experimental group which treated with *Zizyphi spinosae semen* extracts. $\times 40$.

고 찰

Stress란 원래 물리학 용어로 물체에 외력을 가하면 strain이 생기는데 그것에 대해 평형을 유지하기 위하여 내부상호간에 힘을 미치고 있는 應力을 말한다. 醫學에서 말하는 stress는 여러 자극에 대해 나타나는 특징적인 생리적 반응을 설명하기 위해서 1956년 Selye에 의해 처음 소개되었다¹⁷⁾.

인간은 생체 항상성을 변화시키는 광범위한 자극과 조건에 항시 노출되고 있다. 예를 들어 상처, 수술시의 손상, 극단적인 더위와 추위, 감염 그리고 강한 감정적 장애 등이 해로운 자극 즉 스트레스의 조건이 된다. 스트레스가 계속되면 부신피질이 커지면서 전신적인 증상들이 나타나는데 Selye는 이를 전신적인 순응증이라고 표현하였으며 복합적인 호르몬 조직의 변화라고 하였다¹⁸⁾. 스트레스에 대한 반응이 오랫동안 지속되면 결국은 해로운 결과를 낳게 된다.

한의학에서는 과도한 外部자극, 즉 stressor에 대하여 《靈樞·口問》¹⁹⁾에 “夫百病之始生也 皆生於風雨寒暑, 陰陽喜怒, 飲食居處, 大驚卒恐則 氣血分離”라 하였고 이를 발전시켜 宋代 《三因方》²⁰⁾에서는 병의 原因을 세가지로 나누어 外因으로는 六淫, 內因으로는 七情, 不內外因으로는 飲食, 疲勞, 毒蟲, 創傷 등을 들었다²¹⁾.

內經 및 歷代 문헌에서 精神的 stress와 유관한 부분을 찾아보면 七情에 의한 질병들과 연관된 부분이 많은데, 주로 七情의 過極으로 인하여 생기는 氣의 病理的 現象인 氣鬱, 火, 痰 그리고 精神作用의 기초 물질인 營血의 不足, 臟腑의 虛損 등을 기본 병태로 보았다^{1,21-26)}. 또한 《素問·舉痛論》²³⁾에서 ‘七氣’ 혹은 ‘九氣’에 대하여 “怒則氣上 喜則氣緩 悲則氣消 恐則氣下 寒則氣收 則則氣泄 驚則氣亂 怒則氣耗 思則氣結”이라고 한 것은 七情 즉 정신적 stress에 대한 인체의 반응을 잘 묘사하고 있는 부분이다²⁷⁾.

七情過度가 인체에 미치는 영향에 대하여 구체적으로 살펴보면 다음과 같다. 喜樂하게 되면 神이 흩어져서 저장되지 못하므로 喜樂의 상태가 너무 지나치면 魄을 傷한다고 하였고²³⁾ 크게 怒하게 되면 形氣가 끊어져서 血이 위로 치성하여 사람을 薄厥케 한다²³⁾고 하였으며 憂愁에 짓게 되면 氣가 不舒하여 脈道가 閉塞된다²⁸⁾고 하였다. 思慮가 과도하면 神을 傷하여 心怯해지고 두려워하게 된다²⁸⁾고 하였다. 悲哀가 너무 심하면 氣가 消하고 胞絡이 끊어지게 된다²⁸⁾고 했으며 恐懼하면 神이 흩어져 거두어지지 않는다²⁹⁾라고 했다. 또 驚하게 되면 心이 의지하게 될 곳이 없게 되어서 心神이 돌아갈 곳이 없으니 心神이 흩어져 없어지게 된다²⁸⁾라고 했다. 이것은 심리적 stress인 七情이 인체에 일으키는 병리적 변화에 대한 상세한 기술이며 이러한 변화에 따른 구체적 질환으로는 癲狂癇이나 脫營失精, 中氣證, 心風證, 氣鬱證, 氣痛證 등이 있다²⁹⁾.

人蔘은 性은 微溫無毒하고 味는 甘微苦 하며 肺脾胃腎의 四經으로 歸經하는데 大補元氣 補脾益肺生津止渴 安神益智하는 效能이 있고 五臟을 補하고 精神을 安하고 脾胃를 健하고 津液을 生한다고 하였다³⁰⁾. 또한 人蔘은 不隨意肌肉의 強壯劑가 되어 神經을 鎮靜하는 作用과 心力을 強壯하는 作用이 있으므로 능히 各種 神經衰弱性症狀을 止揚하고 능히 그 憂鬱을 除하고 煩躁不眠 등을 治하고 驚悸의 症狀을 없애고 精神을 安靜시키고 魂魄을 鎮定시킨다고 하였다³¹⁾.

酸棗仁의 性은 平 無毒하고 味는 甘酸하며 心肝膽

脾의 四經으로 歸經하는데³²⁾ 養心安神, 斂汗生津한다³⁰⁾. 酸棗仁은 木氣를 稟하고 土化를 得하여 生하였는데 陽中陰이며 性이 升도 하고 降도 하여 寧心 斂汗의 藥이 된다. 生用하면 虛熱을 導하여 오로지 肝膽을 補하고 肝熱, 好眠, 神昏, 燥倦의 症을 치료하며, 또 사람으로 不寢케 하여 膽實好眠者에 마땅하다. 熟用하면 收斂津液하여 醒脾安睡하고 煩渴 虛汗의 증을 치료한다³¹⁾.

熟地黃의 性은 微溫無毒하고 味는 甘하며 肝腎의 二經으로 歸經하는데 補血滋陰 滋胃益陰하는 效能이 있다³¹⁾. 《靈樞·平人絕穀》²³⁾에 “氣得上下 五臟安定 血脈和利 精神乃居”라 하고 《素問·八正神明論》²³⁾에 “血氣者人之神”이라 한 것은 모두 營血이 精神活動과 밀접한 관련이 있음을 말한 것이다. 따라서 熟地黃이 精神機能을 강화하는 효과가 있음을 알 수 있으며 현재 임상에서도 補血安神的 목적으로 빈번히 응용되고 있다.

Stress로 인한 인체의 변화를 七情의 過極으로 인하여 생기는 氣의 病理的 現象인 氣鬱, 火, 痰, 精神活動의 기초적 물질인 營血의 不足 및 五臟의 虛損 등에 의한 것으로 보고 安神益智하는 人蔘과 養心安神하는 酸棗仁, 補血滋陰하는 熟地黃을 투여했을 때 항 stress 효과가 있을 것으로 사료되어 실험적으로 관찰하게 되었다.

Serotonin은 신경 세포는 물론 신경세포가 아닌 세포들인 혈소판, 비만세포, 장크롬 친화성 세포에서 발견되며 체내에 있는 serotonin의 1-2%만이 腦에서 발견되고 있다. Serotonin(5-HT)은 혈관 뇌 장벽을 통과할 수 없기 때문에 뇌신경세포가 5-HT를 합성해야만 할 것으로 보여진다. Serotonin은 트립토판에서 생성되며 tryptophan hydroxylase에 의해 5-HTP로 된다. 이 5-HTP는 즉각 탈산화되어 serotonin으로 되는데, 일단 생성된 serotonin은 MAO에 의해 탈아민되어 5-hydroxyacetic acid로 산화되거나 5-hydroxytryptophan으로 환원된다. 이 외에도 5-HT는 송과체에서 합성될 뿐만 아니라 melatonin으로 형성되기도 한다. 멜라토닌은 일주기 리듬과 관련이 있어 기분장애, 특히 계절성 정동장애와 많은 연관을 가지고 있

다고 생각되어지는 물질이다²⁾.

Serotonin의 생리작용 중 중요한 것은 정서와 행동, 동통 및 수면작용이라고 할 수가 있는데, 기분장애에 있어서는 serotonin이 저하될 경우 우울증, 상승될 경우 조증이 발생된다고 하며²³⁾ 우울증 환자의 인식과 관련된 영역에서 5-HT turnover가 낮게 나타난다는 보고⁴⁾가 있다. 이 외에도 serotonin의 저하가 공격성이나 충동성 및 자살과 관련이 있다는 보고가 있고 Serotonergic system은 학습과 기억에 있어서 중요하며 노화나 알츠하이머병 그리고 우울증환자에서 5-HT의 기능이 감소한다고 하였다⁵⁾. Serotonin이 정신 분열증이나 불안장애에서 가지는 역할에 대해서도 많은 연구가 진행되고 있다. 또한 serotonin의 뇌내 분포 부위에 따른 작용과 의의에 대해서는 아직도 많은 의문점이 남아 있다.

각종 stress 후 체내 serotonin 및 기타 신경전달물질의 변화에 관하여 다양한 연구 보고가 있는데, Roth³³⁾는 급성 한랭 유영 후 hypothalamus의 epinephrine 및 norepinephrine의 농도가 급격히 감소했다가 각각 24시간, 14시간 이후에 점차 정상적으로 돌아왔으며 21일간의 oscillation stress에는 오히려 이들 물질의 turnover가 감소하고 전체적인 농도가 증가하였다고 하였다. Ariizumi³⁴⁾는 전신진동자극 직후 뇌내 serotonin(5-HT) 및 5-hydroxyindoleacetic acid(5-HIAA)의 농도가 증가한다고 하였고 Yuan⁶⁾은 열자극 stress 후 뇌내 serotonin의 농도가 감소하였으나 人蔘이 감소된 serotonin을 정상적으로 회복시켰다고 하였으며 Bhattacharyya⁷⁾는 人蔘 전처리가 stress 후 상승된 뇌내 serotonin의 농도를 감소시킴으로써 항 stress 효과를 가진다고 하였다. 또한 Yu¹¹⁾는 요한초가 우울 모델 생쥐의 뇌내 serotonin을 상승시키며 Kimura³⁵⁾는 人蔘이 혈소판 serotonin의 분비를 억제한다고 하였다.

김⁸⁾은 木香과 蒼耳子が m-chlorophenylpiperazine으로 유도된 불안 모델에 있어서 serotonin의 농도를 감소시켰다고 하였고 최¹²⁾는 天麻散이 caffeine으로 유발된 뇌내 serotonin의 증가를 억제한다고 하였으며 정⁹⁾은 酸棗仁에서 추출한 betulinic acid와

sanjoinine-A가 뇌내 serotonin의 농도에 큰 변화를 주지 못하였다고 보고하였다. 오³⁶⁾는 當歸補血湯 및 芎辛導痰湯이 reserpine에 의해 유도된 뇌내 serotonin 감소를 억제하였으나 유의성은 없다고 하였고 반면 當歸補血湯은 혈장 serotonin 저하를 유의성 있게 억제하였다고 보고하였다. 권¹³⁾은 蘇合香元이 한랭 유영 후 감소된 생쥐의 뇌내 serotonin 농도를 증가시켰다고 하였으며 홍¹⁰⁾은 酸棗仁, 黃柏, 半夏 및 酸棗仁湯이 우울 모델 흰쥐의 혈청 serotonin 양을 유의성 있게 증가시켰다고 보고하였다. 김 등¹⁴⁻¹⁶⁾은 鍼刺 및 乳香, 紅花 藥鍼의 경혈 자극이 뇌내 serotonin의 농도를 유의성 있게 증가시키는 경향이 있다고 보고하였다. 이와 같이 볼 때 체내 serotonin의 변화는 stress의 종류와 stress 후의 경과 시간 등에 따라 달라지는 것으로 추측할 수 있으며 약제 혹은 처치 물질의 종류와 체내 부위에 따라 다양하게 변화됨을 알 수 있다.

본 연구에서는 생쥐의 뒷다리를 1시간동안 결박하여 stress를 유발시킨 다음 약물을 투여하고 다시 1시간 뒤 희생시켜 생쥐 숨뇌의 꼬리쪽 솔기핵(Caudal raphe nuclei)과 중뇌의 입쪽솔기핵(Rostal raphe nuclei) 부위 및 해마(Hippocampus)에서 5-HT 면역반응성 신경세포들을 관찰하였다.

실험 결과 대조군에서는 관찰한 전 부위에 걸쳐 정상군에 비해 serotonin 면역반응성이 저하되었는데, 이는 Roth³³⁾의 한랭유영, Yuan⁶⁾, 권¹³⁾, 홍¹⁰⁾의 보고와 유사하다. 이것은 스트레스의 속성이 陰的 자극을 주는 경우로 보여지며, 반대로 Roth³³⁾의 진동 stress와 Ariizumi³⁴⁾, 김⁸⁾ 등의 연구에서의 자극 속성은 불안을 유발하여 serotonin을 상승시키는 것으로 보인다.

숨뇌의 꼬리쪽 솔기핵 부분은 산조인 투여군에서 serotonin 면역반응성이 가장 높게 나타났고 정상군, 숙지황 투여군, 인삼 투여군, 대조군의 순으로 나타났으며, 해마에서는 인삼의 반응성이 가장 높았고 대조군에서 가장 낮았다. 중뇌 부위에서는 약물 투여군에 있어 전반적으로 증가한 것으로 나타났으나 정상군에서 가장 높았고 대조군에서 가장 낮았다.

기존의 연구에서 인삼이 뇌내 serotonin에 미치는 영향에 대하여 Yuan⁶⁾과 Bhattacharyya⁷⁾의 연구는 상

반된 결과를 보이고 본 연구에서는 Bhattcharyya의 연구와 같이 나타났는데, 이러한 결과는 인삼이 뇌내 serotonin level의 조절 system에 관여하는 것이 아닌가 생각해 한다. 정⁹⁾은 산조인의 주요 수면 성분인 betulinic acid와 sanjoinine-A가 뇌내 serotonin의 농도에 큰 변화를 주지 못하였다고 보고한 반면 홍¹⁰⁾은 산조인 추출액이 혈청 serotonin의 농도를 크게 증가시킨 것으로 보고하였으며, 본 연구에서는 전반적으로 뇌내 serotonin의 면역 반응성이 증가하였는데 이는 투여 약물의 종류, 투여 용량 및 관찰 부위가 달라서로 다르게 나타난 것으로 생각된다. 또한 숙지황은 기존의 연구가 없었으며 본 연구에서 대체적으로 다소의 증가를 보였으나 산조인과 인삼에 비하여는 전반적으로 미약하였다.

향후 한약재 및 침구 자극이 뇌내 serotonin에 미치는 영향에 대하여 부위, 기전, 효과 등의 부분에서 더욱 자세히 검색되어야 할 것으로 생각된다.

결론

人蔘, 酸棗仁, 熟地黃이 serotonin(5-HT) 면역반응성 신경세포들에 미치는 영향을 규명하고자, 생쥐의 뒷다리를 1시간동안 결박하여 stress를 유발시킨 다음 숨뇌의 꼬리쪽 솔기핵(Caudal raphe nuclei)과 중뇌의 입쪽솔기핵(Rostal raphe nuclei) 부위 및 해마(Hippocampus)에서 5-HT 면역반응성 신경세포들을 관찰하였다.

1. 숨뇌의 꼬리쪽 솔기핵에서 serotonin-면역반응성은 산조인 투여군에서 가장 높게 나타났으며, 정상군, 숙지황투여군, 인삼투여군, 대조군 순으로 나타났다.

2. 해마에서 serotonin-면역반응성 신경세포들의 활성은 인삼투여군의 CA3 영역에서 가장 높게 나타났으며, 대조군에서 가장 낮게 관찰되었다.

3. 중뇌 부위에서 serotonin-면역반응성 신경세포들은 정상군에서 가장 많이 관찰되었으며, 대조군에서 가장 낮게 나타났다.

본 연구의 결과로 보아 인삼, 산조인, 숙지황 추출물의 투여가 stress에 기인한 생쥐 뇌내 serotonin성 neuron의 변화에 영향을 미치는 것으로 나타났지만 향후 투여 용량, 작용부위 및 기전에 관한 구체적인 연구가 반드시 진행되어야 할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. 구병수, 김지혁, 황의완. 木香順氣散의 항Stress效果에 관한 실험적 연구. 경희한의대논문집. 1990;13:171-87.
2. Zygmunt LK, Christopher JP 저. 이종범, 박형배, 하정희 공역. 신경전달물질과 약물. 서울:하나의학사. 1996:173-96.
3. 대한신경정신의학회. 神經精神科學. 서울:하나의학사. 1998:76-7.
4. Riedel WJ, Klassen T, Deutz NE, van Someren A, van Praag HM. Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairment in memory consolidation. Psychopharmacology. 1999;141:362-9.
5. McEntee WJ, Crook TH. Serotonin, memory and aging brain. Psychopharmacology. 1991;103:143-9.
6. Yuan WX, Wu XJ, Yang FX, Shang XH, Zhang LL. Effects of ginseng root saponins on brain monoamines and serum corticosterone in heat stressed mice. Zhongguo Yao Li Xue Bao. 1989;10(6):492-6.
7. Bhattcharyya D, Sur TK. Effect of Panax ginseng and Diazepam on brain 5-hydroxytryptamine and its modification by diclofenac in rat. Indian J Physiol Pharmacol. 1999;43(4):505-9.
8. 김경욱, 신길조, 조기호, 김영석, 배순섭, 이경섭. 목향과 창이자의 serotonin 매개중추기능에 대한 길항효과. 경희의학. 1992;8(3): 377-87.
9. 정희연, 권영준, 박인준, 권준택, 한병훈, 이성필. 산조인이 백서 뇌에 미치는 영향-세로토닌 수면시간 수면뇌파 자동운동을 중심으로-. 생물정신의학. 1997;4(1):54-9.
10. 홍영욱, 이태균, 문일수, 김동일. 二仙湯 甘麥大棗湯

- 酸棗仁湯이 Serotonin, Melatonin의 변화와 백서의 행동양태에 미치는 영향에 관한 연구. 대한한방부인과학회지. 1999;12(1):209-29.
11. Yu PH. Effect of Hypericum perforatum extract on serotonin turnover in the mouse brain. *Pharmacopsychiatry*. 2000;33(2):60-5.
 12. 최진만, 양재하, 박순달. 천마산과 천마수엑기스가 항경련과 뇌내 Norepinephrine, Dopamine 및 Serotonin 함량에 미치는 영향. *경산대 동서의학*. 1992;17(3):18-35.
 13. 권순주, 정대규, 김연섭. 소음인(少陰人) 소합향원(蘇合香元)이 Stress 생쥐의 뇌 Serotonin 함량에 미치는 영향. *동의정신과학회지*. 1998;9(2):87-95.
 14. 김영진, 강성길. 침구 및 홍화수침 자극이 흰쥐 뇌부위별 Serotonin 및 Catecholamine 함량에 미치는 영향. *경희대 한의대논문집*. 1991;14:189-218.
 15. 김이화, 안병철, 박동석. 침자가 동통 유발된 흰쥐의 TFL, Glucose 및 내분비대사에 미치는 영향. *대한침구학회지*. 1995;12(2):193-208.
 16. 이혜정, 임사비나. 유향수침자극의 진통작용 및 흰쥐 뇌부위별 Serotonin 함량에 미치는 영향. *대한한의학회지*. 1993;14(1):246-61.
 17. Selye. H. *The stress of life*. Toronto:long-mans Green and CO. 1958:1-50.
 18. Ethel R 저, 이종목, 이계윤, 김광운 공역. *스트레스 관리 프로그램*. 서울:학문사. 1998:45-7.
 19. 張隱庵, 馬元臺 合註. 黃帝內經素問. 서울:成輔社. 1980:272-6, 405-16.
 20. 陳言. 三因極一病證方論. 서울:일증사. 1992:19.
 21. 김종우, 김지혁, 황의완. 스트레스의 한의학적 이해. *동의신경정신과학회지*. 1993;4(1):19-26.
 22. 문충모, 김지혁, 황의완. stress에 관한 문헌적 고찰- 현대의학을 중심으로-. *동의신경정신과학회지*. 1991;2(1):38-50.
 23. 任應秋. 黃帝內經章句索引. 서울:일증사. 1992:13, 83, 113, 291, 362.
 24. 李梴. 編註醫學入門(卷四). 서울:南山堂. 1985:54-5.
 25. 朱震亨. 丹溪心法附錄. 서울:대성문화사. 1982:378.
 26. 김근우, 구병수. 항스트레스 실험에 관한 비교 연구. *동의신경정신과학회지*. 1997;8(1):111-25.
 27. 許俊. 東醫寶鑑. 서울:남산당. 1992:30.
 28. 張介賓. 類經(上). 서울:대성문화사. 1989:57.
 29. 金相孝. 東醫神經精神科學. 서울:행림출판. 1989:58-61.
 30. 康秉秀, 金永坂. 臨床配合本草學. 서울:永林社. 1994:108-9, 307-8.
 31. 申佶求. 申氏本草學. 서울:壽文社. 1988:2-4, 93-4, 710.
 32. 全國韓醫科大學 本草學教授 共編著. 本草學. 서울:永林社. 1999: 494, 532, 580.
 33. Roth KA, Mefford IM, Barchas JD. Epinephrine, norepinephrine, dopamine and serotonin: defferential effects of acute and chronic stress on regional brain amines. *Brain Res*. 1982;239(2):417-24.
 34. Ariizumi M, Okada A. Effect of whole body vibration on the rat brain content of serotonin and plasma corticosterone. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1983;52(1):15-9.
 35. Kimura Y, Okuda H, Arichi S. Effects of various ginseng saponins on 5-hydroxytryptamine release and aggregation in human platelets. *J Pharm Pharmacol*. 1988;40(12):838-43.
 36. 오소저, 박성식, 이원철. 芎辛導痰湯 및 當歸補血湯이 腦 및 血漿의 Serotonin과 Catecholamin함량에 미치는 영향. *동국대 한의학연구소논문집*. 1994;3:91-106.