

八物定志元과 加味八物定志元이 拘束스트레스 생쥐의 腦部位別 Monoamines 含量에 미치는 影響

김동선 · 정대규

대구한의대학교 한의과대학 신경정신과학교실

Effects of the Palmuljungjiwon and Gamipalmuljungjiwon on the Regional Brain Monoamines Contents of Immobilization Stressed Mice

Dong-Sun Kim, Dae-Kyoo Chung

Dept. of Oriental Neuropsychiatry Collage of Oriental Medicine, Daegu Haany University, Daegu, Korea.

Abstract

This study aimed to evaluate the anti-stress effects of Palmuljungjiwon and Gamipalmuljungjiwon on the contents of monoamines in the regional brain of mice immobilized stress.

The experimental animals were immobilized in stress cylinder (height: 15cm, diameter: 3cm) for 15 minutes, and administered of Palmuljungjiwon (1.14mg/10g) and Gamipalmuljungjiwon (1.17mg/10g) water extract 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.

The following results were obtained :

1. In frontal cortex, the contents of norepinephrine a little decreased in all of the administered group, but the statistical significance was not recognized. The contents of dopamine were decreased with statistical significance in Gamipalmuljungjiwon administered group compared to control group. The contents of serotonin were decreased with statistical significance in Palmuljungjiwon administered group compared to control group.

2. In hypothalamus, the contents of norepinephrine were decreased with statistical significance in all of the administered group compared to control group. The contents of dopamine were decreased in all of the administered group compared to control group, but the statistical significance was not recognized. The contents of serotonin were decreased with statistical significance in Gamipalmuljungjiwon administered group compared to control group.

3. In corpus striatum, the contents of norepinephrine were decreased with statistical significance in Gamipalmuljungjiwon administered group compared to control group. The contents of dopamine were decreased in all of the administered group compared to control group, but the statistical significance was not recognized. The contents of serotonin were decreased with statistical significance in all of the administered group compared to control group.

4. In hippocampus, the content of norepinephrine and dopamine a little decreased in all of the administered group, but the statistical significance was not recognized. The contents of serotonin were decreased with statistical significance in all of the administered group compared to control group.

In conclusion, this study shows that Palmuljungjiwon and Gamipalmuljungjiwon are significantly effective on reducing and preventing stress in mice.

I. 緒 論

八物定志元은 《東醫寶鑑·內景編》¹⁾에 收錄되어 있는 處方으로 補益心神, 安定魂魄, 治痰祛熱하는 效能이 있어 驚悸, 怔忡의 症狀를 治療하는데 活用되고 있으며, 靈神草(*Polygalae Japonicae Herba*)는 遠志科(*Polygalaceae*)식물인 애기풀의 全草 혹은 根을 말하며, 鎮咳化痰, 安神解毒의 作用이 있어 咳嗽痰多吐血, 怔忡, 不眠, 小兒驚風 등의 症狀에 應用되고 있다²⁻⁶⁾.

韓醫學에서는 人體의 五臟을 五神과 七情에 연결하여 臟腑와 感情 스트레스의 關聯性을 說明하고 있다⁷⁻⁹⁾. 스트레스는 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 因해 諸般 病態의 變化가 惹起된다. 그 原因에 따라 七氣, 九氣, 中氣, 氣痛, 氣逆 등으로 나타나며 이러한 證候를 하나의 스트레스 現象이라 보고 있다¹⁰⁻¹²⁾.

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 이루어 지게 된다^{10,13-14)}. 이러한 스트레스 刺戟에 緊迫하게 適應하기 위해 分泌되는 神經傳達物質 중 大腦에 存在하며 두드러지게 作用하는 物質이 monoamines이다¹⁵⁻¹⁷⁾. 생체내 amines는 norepinephrine, epinephrine, dopamine 등의 catecholamines와 serotonin으로 구성되어 있다. 이런 물질들은 내분비계의 세포와 신경세포, 그리고 여러 다른 세포들에서 화학적 전령으로 이용된다.¹⁸⁾

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¹⁹⁾는 補血安神湯, 洪²⁰⁾은 滋陰健脾湯, 金²¹⁾은 淸腦湯, 宋²²⁾은 養心湯, 趙²³⁾는 歸脾湯 및 二神交濟丹 등의 處方으로 拘束스트레스 생쥐를 모델로 하여 韓藥劑가 腦 monoamines 含量의 變化에 미치는 影響을 통하여 抗스트레스 效果를 報告한 바 있고, 刺針에 따른 스트레스 關聯研究도 있어 朴²⁴⁾은 少海의 刺針이 스트레스 關聯 호르몬에

미치는 影響을 報告하였으며, 田²⁵⁾은 스트레스 賦與 方法中 騒音스트레스에 依한 尿中 catecholamin의 分泌量 變化에 對한 研究報告가 있다.

이에 著者는 八物定志元과 八物定志元에 鎮咳化痰, 安神解毒하는 靈神草를 加한 加味八物定志元이 拘束스트레스시 腦神經組織에 미치는 影響을 糾明하기 위하여 八物定志元과 加味八物定志元을 投與한 생쥐에게 拘束스트레스를 加한 後 monoamines 含量의 變化를 腦部位別 HPLC로 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 慶山大學校 附屬 大邱韓方 病院에서 買入·精選한 後 使用하였으며, 處方은 《東醫寶鑑》¹⁾에 記載된 八物定志元과 八物定志元에 靈神草를 加한 加味八物定志元으로 1貼의 內容과 用量은 다음과 같다.

① Prescription of Palmuljungjwon(PJ)

Herbs	Pharmacognosy Name	Dose(g)
人 蔘	Ginseng Radix	6.0
石 菖 蒲	Acori Rhizoma	4.0
遠 志	Polygalae Radix	4.0
白 茯 神	Poria	4.0
白 茯 苓	Hoelen	4.0
白 朮	Atractylodis Macrocephalae Rhizoma	2.0
麥 門 冬	Liriopsis Tuber	2.0
牛 黃	Bovis Calculus	1.2
朱 砂	Cinnabaris	0.8
Total amount		28.0

② Prescription of Gamipalmuljungjiwon(GPJ)

Herbs	Pharmacognosy Name	Dose(g)
人 蔘	Ginseng Radix	6.0
石 菖 蒲	Acori Rhizoma	4.0
遠 志	Polygalae Radix	4.0
白 茯 神	Poria	4.0
白 茯 苓	Hoelen	4.0
白 朮	Atractylodis Macrocephalae Rhizoma	2.0
麥 門 冬	Liriopeis Tuber	2.0
牛 黃	Bovis Calculus	1.2
朱 砂	Cinnabaris	0.8
靈 神 草	Polygalae Japonicae Herba	20.0
Total amount		48.0

2) 動物

實驗動物은 무게 20g의 生後 4-5週된 ICR계 생쥐를 大韓實驗動物센터에서 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 溫度와 濕度를 調節하여 2週間 適應시킨 後 實驗에 利用하였다.

2. 方法

1) 檢液의 製造 및 投與

各各의 處方에서 牛黃과 朱砂를 제외한 八物定志元 5貼과 加味八物定志元 5貼을 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 八物定志元과 加味八物定志元抽出物을 各各 30g과 31g을 얻었다.

檢液의 投與는 생쥐 體重 10g當 八物定志元과 加味八物定志元抽出物 各各 0.86mg과 0.89mg에 牛黃 0.17mg과 朱砂 0.11mg을 添加하여 蒸溜水 0.1cc에 녹여

1日 1回 스트레스 誘發前 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 誘發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 八物定志元抽出物投與群(PJ)과 加味八物定志元抽出物投與群(GPJ)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 八物定志元과 加味八物定志元抽出物을 各各 投與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 投與시켰고, 對照群과 實驗群은 길이 15cm, 직경 3cm 되는 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 Maps²⁶⁾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 화학친청으로 무게를 測定한 다음 monoamines를 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 이내 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 600μl(0.17M perchloric acid 510μl+2μM DHBA 90μl)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(0.2μm)로 濾過하여 HPLC 注入用 試料로 使用하였다.

4) Monoamines 定量 方法²⁷⁻²⁸⁾

Monoamines 定量은 DHBA에 의한 internal standard 方法을 使用하였으며, 測定된 數值를 ng/g으로 計算하여 資料로 使用하였다.

Monoamines 量을 標準化하기 위하여 perchloric acid 溶液 600μl(0.17M perchloric acid 510μl+2μM DHBA 90μl)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 monobasic so-

dium phosphate(NaH_2PO_4), sodium 1-octanesulpho-
nate(SOS), ethylenediamin- tetraacetic acid(EDTA)
는 特級試藥으로 使用하였고, acetonitrile(CH_3CN)은
HPLC用(Merck Co.)으로 使用하였으며, 물은 초순수
를 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 monoamines 含量을 測定하기 위한
HPLC의 條件은 Table I 과 같다.

Table 1. 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 C18 Column(WATERS, U.S.A.)
Integrator	HP 3395(HEWLETT PACKARD, U.S.A.)
Mobilephase	0.02Msodium phsphate-0.0003M EDTA-0.0008M octane sulfonic 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, 값
이 $P < 0.05$ 인 경우 有意性 있는 것으로 간주하였다.

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 l에 norepinephrine, dopamine 및 seroto-
nin을 各各 1ng씩 넣어 標準液의 chromatogram을 그린

結果 各各의 retention time은 norepinephrine이 약 4.5
分, dopamine이 약 7.2分, serotonin이 약 11.2分이었다
(Fig. 1).

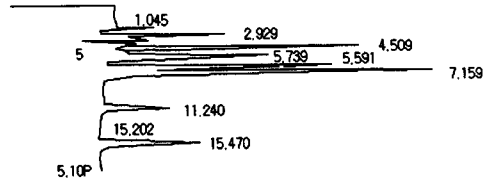


Fig. 1. HPLC chromatogram of monoamine
standard

2. 前頭大腦皮質內 monoamines含量의 變化

前頭大腦皮質에서 norepinephrine含量을 測定한
結果 正常群에서 154.7 \pm 16.7ng/g brain tissue 이었고,
對照群에서 308.3 \pm 42.7 이었다. 八物定志元抽出物投
與群에서 258.1 \pm 17.1로 對照群보다 減少를 보였으며,
加味八物定志元抽出物投與群에서도 217.3 \pm 34.8로
對照群에 비해 減少를 나타내었다.

前頭大腦皮質에서 dopamine의 含量을 測定한 結
果 正常群에서 249.4 \pm 27.6 이었고, 對照群에서
377.4 \pm 33.6 이었다. 八物定志元抽出物投與群에서
312.2 \pm 29.2로 對照群보다 減少를 나타내었으며, 加味
八物定志元抽出物投與群에서 283.67 \pm 27.7로 對照群
에 비해 有意한($p < 0.05$) 減少를 나타내었다.

前頭大腦皮質에서 serotonin의 含量을 測定한 結
果 正常群에서 486.4 \pm 54.2 이었고, 對照群에서
727.3 \pm 51.4 이었다.

八物定志元抽出物投與群에서 581.2 \pm 46.1로 對照
群에 비해 有意性 있는($p < 0.05$) 減少를 나타내었으
며, 加味八物定志元抽出物投與群에서 667.1 \pm 73.8로
對照群보다 減少를 나타내었다(Table II, Fig. 2, 3,
4).

Table II. Effects of the Palmuljungjiwon and Gamipalmuljungjiwon on the Monoamines Contents in Frontal Cortex of Immobilization Stressed Mice

(ng/g wet brain tissue)

Group	No. of mice examined	Norepinephrine	Dopamine	Serotonin
Normal	12	154.7±16.7a)	249.4±27.6	486.4±54.2
Control	12	308.3±42.7	377.4±33.6	727.3±51.4
PJ	12	258.1±17.1	312.2±29.2	581.2±46.1*
GPJ	12	217.3±34.8	283.6±27.7*	667.1±73.8

a) : Mean ± Standard Error

Normal : Unstressed group

Control : Stressed by immobilization for 15 minutes

PJ : Administration of Palmuljungjiwon water extracts for 7 days and immobilization stress for 15 minutes

GPJ : Administration of Gamipalmuljungjiwon water extracts for 7 days and immobilization stress for 15 minutes

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

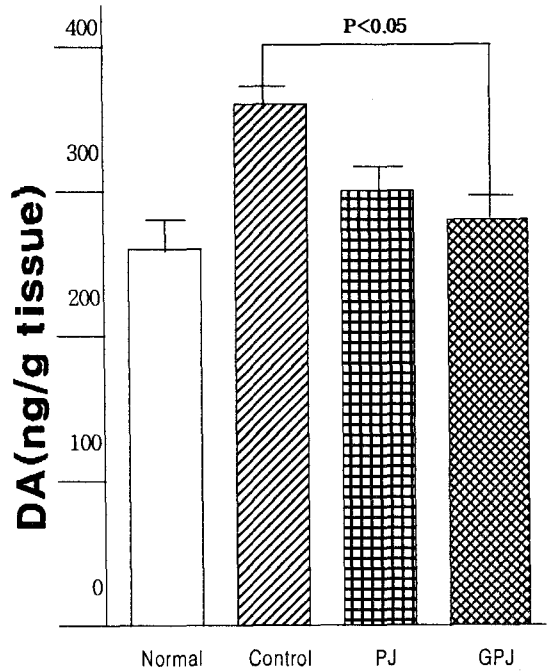


Fig. 3. Change of the dopamine contents in frontal cortex of immobilization-stressed mice

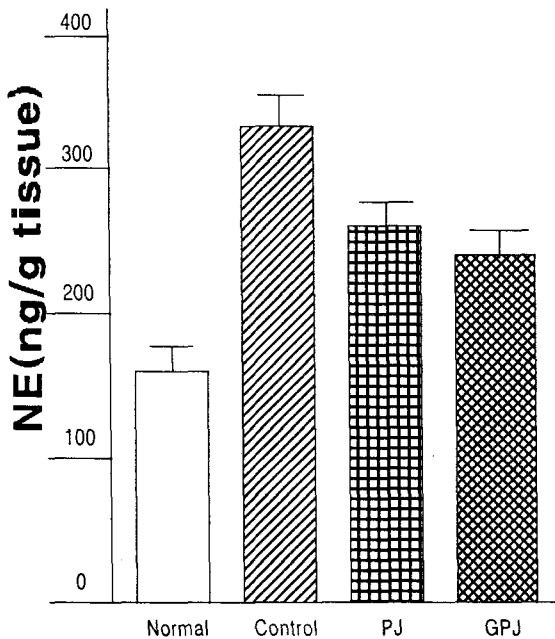


Fig. 2. Change of the norepinephrine contents in frontal cortex of immobilization-stressed mice

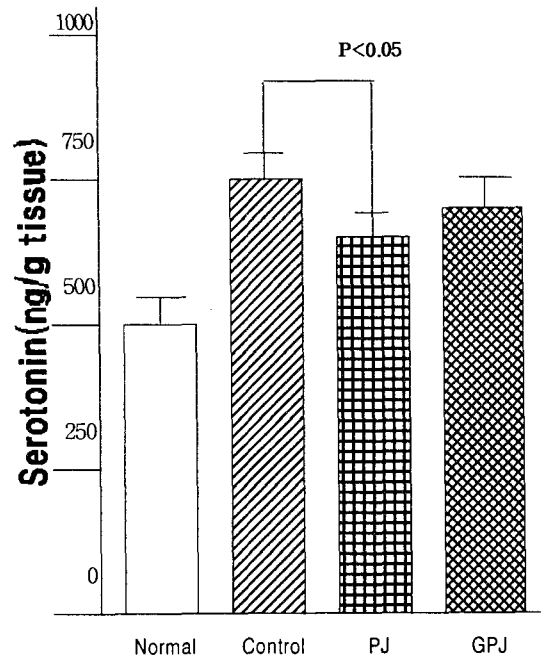


Fig. 4. Change of the serotonin contents in frontal cortex of immobilization-stressed mice

3. 視床下部內 monoamines 含量의 變化

視床下部에서 norepinephrine 含量을 測定한 結果 正常群에서 $1029.0 \pm 135.6 \text{ ng/g}$ brain tissue 이었고, 對照群에서 2562.0 ± 174.3 이었다. 八物定志元抽出物投與群에서 2110.0 ± 112.7 로 對照群보다 有意한 減少를 나타내었으며, 加味八物定志元抽出物投與群에서 1961.0 ± 199.1 로 對照群에 비해 有意性 있는 ($p < 0.05$) 減少를 나타내었다.

視床下部에서 dopamine의 含量을 測定한 結果 正常群에서 274.7 ± 32.2 이었고, 對照群에서 776.3 ± 67.2 이었다. 八物定志元抽出物投與群에서 726.2 ± 54.0 로 對照群보다 減少를 나타내었으며, 加味八物定志元抽出物投與群에서 637.7 ± 62.6 로 對照群에 비해 減少를 나타내었다.

視床下部에서 serotonin의 含量을 測定한 結果 正常群에서 1039.0 ± 195.9 이었고, 對照群에서 2085.0 ± 48.6 이었다. 八物定志元抽出物投與群에서 1819.0 ± 124.9 로 對照群보다 減少를 나타내었으며, 加味八物定志元抽出物投與群에서 1708.0 ± 169.9 로 對照群에 비해 有意性 있는 ($p < 0.05$) 減少를 보였다(Table III, Fig. 5, 6, 7).

Table III. Effects of the Palmuljungjiwon and Gamipalmuljungjiwon on the Monoamines Contents in Hypothalamus of Immobilization Stressed Mice (ng/g wet brain tissue)

Group	No. of mice examined	Norepinephrine	Dopamine	Serotonin
Normal	12	1029.0 ± 135.4 a)	274.7 ± 32.2	1039.0 ± 195.9
Control	12	2562.0 ± 174.3	776.3 ± 67.2	2085.0 ± 48.6
PJ	12	$2110.0 \pm 112.7^*$	726.2 ± 54.0	1819.0 ± 124.9
GPJ	12	$1961.0 \pm 199.1^*$	637.7 ± 62.6	$1708.0 \pm 169.9^*$

a) : Mean \pm Standard Error

Normal : Unstressed group

Control : Stressed by immobilization for 15 minutes

PJ : Administration of Palmuljungjiwon water extracts for 7 days and immobilization stress for 15 minutes

GPL : Administration of Gamipalmuljungjiwon water extracts for 7 days and immobilization stress for 15 minutes

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

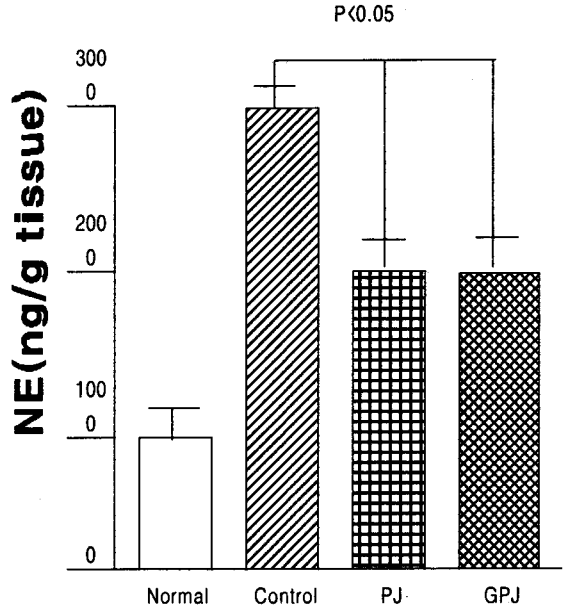


Fig. 5. Change of the norepinephrine contents in hypothalamus of immobilization-stressed mice

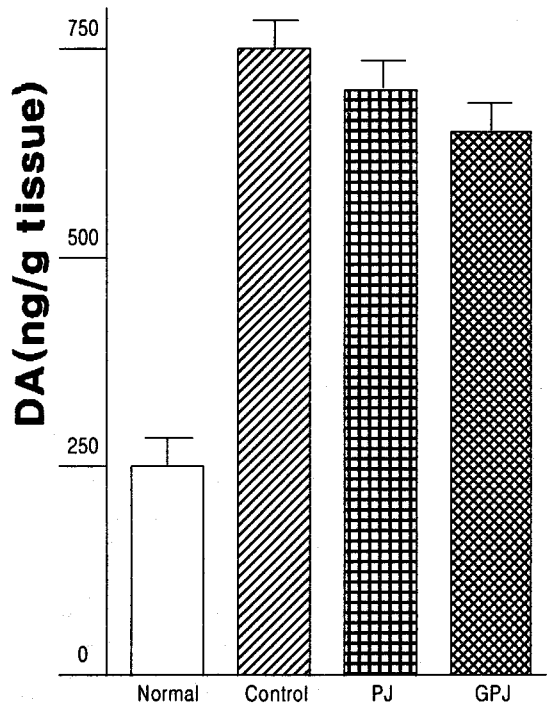


Fig. 6. Change of the dopamine contents in hypothalamus of immobilization-stressed mice

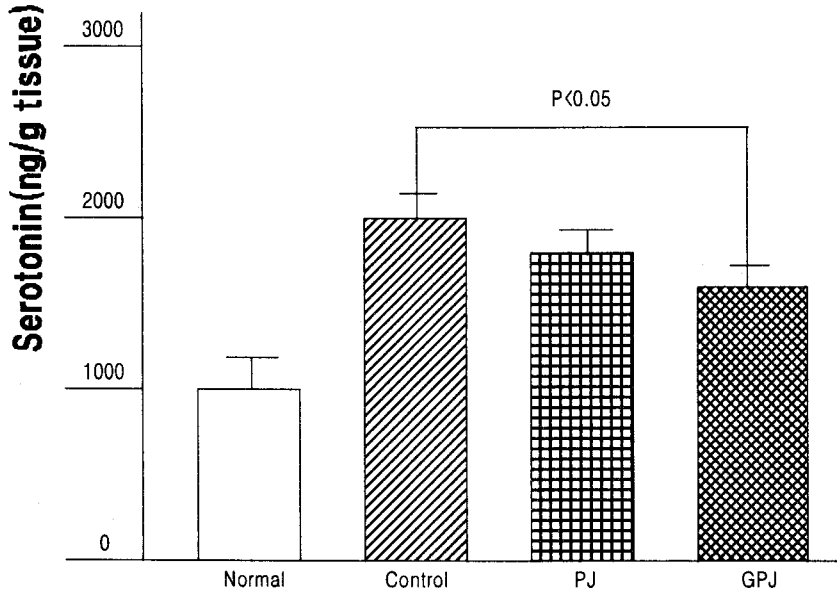


Fig. 7. Change of the serotonin contents in hypothalamus of immobilization-stressed mice

4. 線條體內 monoamines 含量의 變化

線條體에서 norepinephrine 含量을 測定한 結果 正常群에서 124.2 ± 28.7 ng/g brain tissue 이었고, 對照群에서 185.9 ± 18.3 이었다. 八物定志元抽出物投與群에서 159.4 ± 18.9 로 對照群보다 減少를 보였으며, 加味八物定志元抽出物投與群에서 139.7 ± 11.3 로 對照群에 비해 有意한 ($p < 0.05$) 減少를 나타내었다.

線條體에서 dopamine의 含量을 測定한 結果 正常群에서 5879.0 ± 861.5 이었고, 對照群에서 9955.0 ± 1351.0 이었다. 八物定志元抽出物投與群에서

8464.0 ± 816.9 로 對照群보다 有意性 있는 ($p < 0.05$) 減少를 나타내었으며, 加味八物定志元抽出物投與群에서 8033.0 ± 863.0 로 對照群에 비해 減少를 나타내었다.

線條體에서 serotonin의 含量을 測定한 結果 正常群에서 408.5 ± 70.2 이었고, 對照群에서 659.2 ± 53.2 이었다. 八物定志元抽出物投與群에서 520.0 ± 39.4 로 對照群에 비해 有意性 있는 ($p < 0.05$) 減少를 나타내었으며, 加味八物定志元抽出物投與群에서 498.7 ± 53.5 로 對照群보다 有意性 있는 ($p < 0.05$) 減少를 나타내었다 (Table IV, Fig. 8, 9, 10).

Table IV. Effects of the Palmuljungjwon and Gamipalmuljungjwon on the Monoamines Contents in Striatum of Immobilization Stressed Mice

(ng/g wet brain tissue)				
Group	No. of mice examined	Norepinephrine	Dopamine	Serotonin
Normal	12	124.2 ± 28.7 a)	5879.0 ± 861.5	408.5 ± 70.2
Contro	12	185.9 ± 18.3	9955.0 ± 1351.0	659.2 ± 53.2
PJ	12	159.4 ± 18.9	8464.0 ± 816.9	520.0 ± 39.4 *
GPJ	12	139.7 ± 11.3 *	8033.0 ± 863.0	498.7 ± 53.5 *

a) : Mean \pm Standard Error
 Normal : Unstressed group
 Control : Stressed by immobilization for 15 minutes
 PJ : Administration of Palmuljungjwon water extracts for 7 days and immobilization stress for 15 minutes
 GPJ : Administration of Gamipalmuljungjwon water extracts

for 7 days and immobilization stress for 15 minutes
 * : Statistical significance compared with control data (* ; $P < 0.05$)

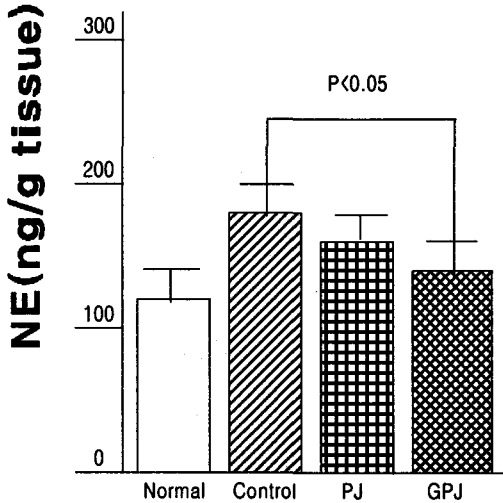


Fig. 8. Change of the norepinephrine contents in striatum of immobilization-stressed mice

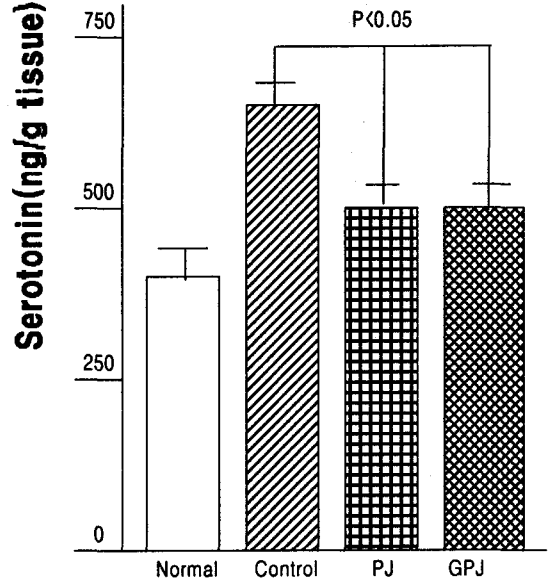


Fig. 10. Change of the serotonin contents in striatum of immobilization-stressed mice

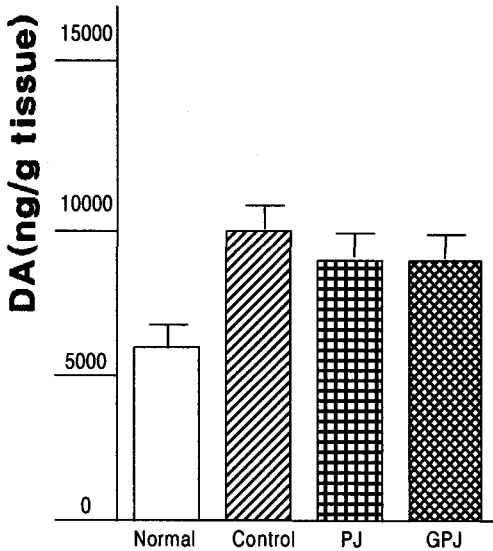


Fig. 9. Change of the dopamine contents in striatum of immobilization-stressed mice

5. 海馬內 monoamines 含量의 變化

海馬에서 norepinephrine 含量을 測定한 結果 正常群에서 $181.5 \pm 22.0 \text{ ng/g brain tissue}$ 이었고, 對照群에서 462.7 ± 37.4 이었다. 八物定志元抽出物投與群에서 413.7 ± 33.5 로 對照群에 비해 減少를 나타내었으며, 加味八物定志元抽出物投與群에서도 420.1 ± 35.6 로 對照群보다 減少를 보였으나 有意性은 없었다.

海馬에서 dopamine의 含量을 測定한 結果 正常群에서 303.4 ± 33.1 이었고, 對照群에서 437.3 ± 44.2 이었다. 八物定志元抽出物投與群에서 366.6 ± 27.9 로 對照群에 비해 減少를 나타내었으며, 加味八物定志元抽出物投與群에서도 363.4 ± 31.8 로 對照群보다 減少를 나타내었으나 有意性은 없었다.

海馬에서 serotonin의 含量을 測定한 結果 正常群에서 605.0 ± 77.1 이었고, 對照群에서 851.3 ± 74.3 이었다. 八物定志元抽出物投與群에서 652.8 ± 56.9 로 對照群보다 有意性 있는 ($p < 0.05$) 減少를 나타내었으며, 加味八物定志元抽出物投與群에서도 605.9 ± 73.7 로 對照群에 비해 有意性 있는 ($p < 0.05$) 減少를 나타내었다 (Table V, Fig. 11, 12, 13).

Table V. Effects of the Palmuljungjiwon and Gamipalmuljungjiwon on the Monoamines Contents in Hippocampus of Immobilization Stressed Mice

(ng/g wet brain tissue)

Group	No. of mice examined	Norepinephrine	Dopamine	Serotonin
Normal	12	181.5±22.0a)	303.4±33.1	605.0±77.1
Control	12	462.7±37.4	437.3±44.2	851.3±74.3
PJ	12	413.7±33.5	366.6±27.9	652.8±56.9*
GPJ	12	420.1±35.6	363.4±31.8	605.9±73.7*

a) : Mean ± Standard Error

Normal : Unstressed group

Control : Stressed by immobilization for 15 minutes

PJ : Administration of Palmuljungjiwon water extracts for 7 days and immobilization stress for 15 minutes

GPJ : Administration of Gamipalmuljungjiwon water extracts for 7 days and immobilization stress for 15 minutes

* : Statistical significance compared with control data

(* ; P<0.05)

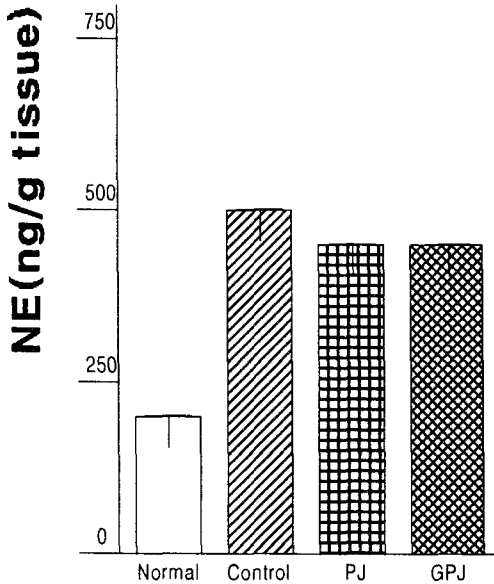


Fig. 11. Change of the norepinephrine contents in hippocampus of immobilization-stressed mice

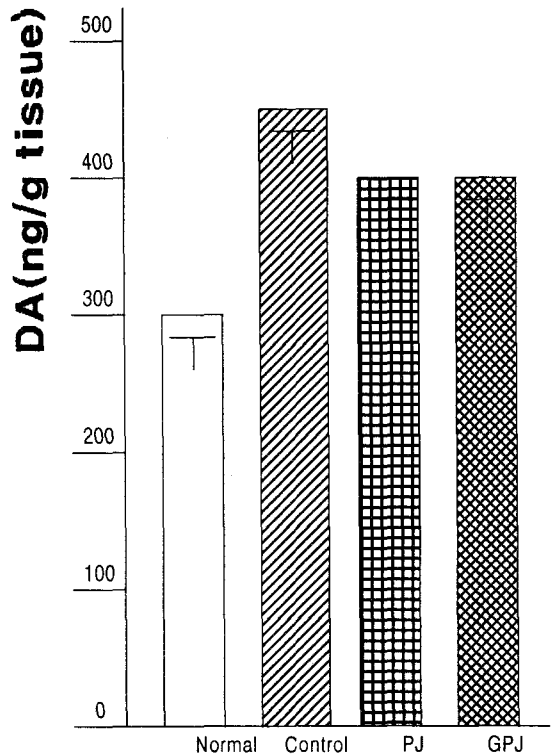


Fig. 12. Change of the dopamine contents in hippocampus of immobilization-stressed mice

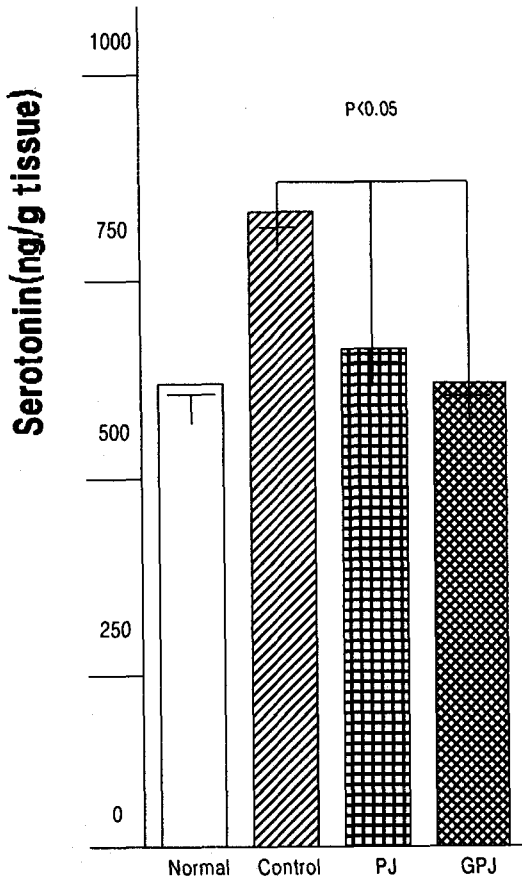


Fig. 13. Change of the serotonin contents in hippocampus of immobilization-stressed mice

IV. 考 察

韓醫學에서는 心身一如의 概念을 포함하여 全體醫學의 原理를 견지해 왔으며 生體 內의 要素인 七情의 偏勝과 外의 要素인 六氣의 變化가 스트레스로 作用하여 五臟과 連繫되어 生理的 및 病理的 變化를 일으킨다고 觀察하였다¹¹⁻¹².

《素問·學痛論》²⁹에서는 스트레스에 대한 人體의 反應을 精神活動의 具體的 表現인 七情과 外氣의 變化로 把握하여 “怒則氣上 喜則氣緩 悲則氣消 恐則氣下 驚則氣亂 思則氣結 寒則氣收 熱則氣泄 勞則氣耗” 라 했고, 《靈樞·口問編》³⁰에서도 “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” 라는 表現으로 스트레스 因子를 外部의인 環境과 情動, 飲食, 起居 등으로 提示하였고, 以後 宋代에 이르러서는 發病因子를 內因으로서 七情, 外因으로서의 六淫, 不內外因으로 飲食, 勞倦, 中毒, 創傷 등 體系的인 三因論으로 分類한 바 오늘날 現代醫學의 精神的 스트레스, 氣候 스트레스 및 外傷·疲勞 스트레스 因子와 符合하는 一面이 있음을 알 수 있다^{7-8,31}. 《素問·陰陽應象大論》²⁹에서는 “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 있다¹⁰⁻¹². 精神的 表現인 感情의 근원은 心이 主宰하는 神이지만 그 表現인 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 된다³². 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성은 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^{7,11}. 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 있다¹⁰⁻¹².

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되며⁸⁻¹¹, 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 內分泌腺이나 臟器에 有害한 스트레스 作用을 最少化시키려고 한다^{10,13,33}. 이 反應을 身體가 外界의 變化에 適應하기 위한 汎適應症候群(general adaptation syndrome)이라 하며, 持續的인 스트레스에 直面할 境遇 나타나는 身體의 症狀을 警告期, 抵抗期, 그리고 疲勞期의 三段階로 나누어 說明하고 있다^{15,34-35}.

스트레스 初期에는 警告反應이 나타나는데 頭痛,

狹心症, 疲勞, 食慾不振, 無力感, 筋肉痛, 關節痛 등의 症狀과 心身의 抵抗力이 低下되고, 이 段階에서 스트레스가 解消되지 못하면 抵抗段階에 이르게 되어 腦下垂體에서 副腎皮質刺戟호르몬(ACTH)과 副腎에서 副腎皮質호르몬이 分泌되어 스트레스反應을 緩和하게 된다. 스트레스가 解消되지 않고 持續되면 適應反應을 維持하지 못하고 疲勞期에 이르게 되며 腦下垂體나 副腎에서 호르몬分泌가 충분히 이루어지지 못하여 初期의 症狀들이 다시 나타나게 되고, 精神的인 不均衡으로 困한 不眠症, 不安, 幻覺이나 妄想, 敵愾心, 억제된 忿怒, 마음속에 쌓인 不平과 混亂된 感情들을 招來하기도 한다³⁴⁻³⁷. 또한 심한 스트레스는 恐慌發作과 같은 不安障礙를 惹起하기도 한다¹⁶.

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 아미노산의 脫炭酸에 依해 생기는 것으로 生體amine이라 하며 catecholamines(norepinephrine, epinephrine, dopamine)과 indola-

mine(serotonin)으로 分類되어진다^{17,38}. 腦의 神經傳達物質인 catecholamines는 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 한다³⁸⁻⁴⁰. 이러한 神經傳達物質 중 腦의 monoamines인 catecholamines과 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 catecholamines 代謝에 影響을 미쳐 그 機能을 변화시킬 수 있기 때문이다³⁸.

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⁴¹⁻⁴², glucose와 酵素 등의 血液學的 變化⁴³⁻⁴⁴, 尿中 catecholamines 의 測定⁴⁵⁻⁴⁸, 血中 catecholamine 含量의 變化⁴⁹⁻⁵¹, 腦部位別 catecholamines 含量變化¹⁹⁻²³ 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 八物定志元은 《東醫寶鑑·內景編》¹⁾에 收錄되어 있는 處方으로 人蔘, 石菖蒲, 遠志, 白茯苓, 白茯苓, 白朮, 麥門冬, 牛黃, 朱砂로 構成되어 있으며 補益心神, 安定魂魄, 治痰祛熱하는 效能이 있어 驚悸, 怔忡의 症狀을 治療하는데 活用되고 있다. 八物定志元에 鎮咳化痰, 安神解毒하는 靈神草 20g을 加하여 加味八物定志元이라 하였다. 靈神草(*Polygalae Japonicae Herba*)는 遠志科 (Polygalaceae)식물인 애기풀의 全草 혹은 根을 말하며, 瓜子金, 遠志草, 神砂草, 辰砂草, 驚風草, 小遠志 등의 異名으로 불리워 지고 있다. 性味가 平하고 辛苦하여 肺, 心, 脾經으로 들어가 鎮咳化痰, 安神解毒의 作用이 있어 咳嗽痰多吐血, 怔忡, 不眠, 小兒驚風 등의 症狀에 應用되고 있다²⁻⁶.

이에 著者는 八物定志元과 加味八物定志元이 拘束스트레스시 腦神經組織에 미치는 影響을 淸明하기 위하여 생쥐에게 八物定志元과 加味八物定志元을 단독 投與群으로 나누어 豫防의 投與하고 約 15分間 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 살펴보았다.

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 靑斑核(locus caeruleus)에서 起始하여 視床下部, 邊緣系, 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 된다¹⁶⁻¹⁷. Iimorn⁵²는 精神的 스트레스가 腦에서 norepinephrine을 顯著히 增加시킨다고 報告하였고, Abercrombie 등⁵³⁻⁵⁴은 嫌惡刺戟이 前頭大腦皮質과 海馬에서 norepinephrine 分泌를 刺戟한다고 하였으며, Bliss 등⁵⁵⁻⁵⁶은 스트레스時 腦의 norepinephrine 交替率이 增加한다고 하였다. 또한 Stone⁵⁷은 慢性 拘束스트레스가 前頭大腦皮質, 中腦, 海馬에서 norepinephrine 濃度を 增加시킨다고 하였고, Tsuda 등⁵⁸⁻⁶⁰은 拘束 스트레스, 心理 스트레스, 活動 스트레스, foot shock 스트레스로 인해 腦의 여러 部位에서 norepinephrine의 產物인 MHPG-SO₄의 濃도가 增加됨을 報告하였다.

本 實驗에서 腦 部位別로 norepinephrine 含量을 測定한 結果, 視床下部에서 norepinephrine含量을 測

정한 結果, 正常群에서 $1029.0 \pm 135.45 \text{ ng/g brain tissue}$ 이었고, 對照群에서 2562.0 ± 174.3 이었으며 八物定志元抽出物投與群에서 2110.00 ± 112.7 , 加味八物定志元抽出物投與群에서 1961.0 ± 199.1 로 對照群에 비해 有意性 있는 ($P < 0.05$) 減少를 나타내었다. 線條體에서 正常群은 124.2 ± 28.7 이었고, 對照群에서 185.9 ± 18.3 이었다. 加味八物定志元投與群의 경우는 139.7 ± 11.3 로 스트레스로 因해 增加한 norepinephrine含量을 減少시키는 傾向을 보였다. 前頭大腦皮質과 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성은 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 關連된 場所로 알려져 있다.^{16,61-62} 禹⁶³는 단일 腦 電氣衝擊이 reserpinized rat brain內的 norepinephrine과 serotonin의 境遇는 變化가 없었고 腦 dopamine의 境遇에는 그 含量이 增加하였다고 報告하였고, Fadda 등⁶⁴⁻⁶⁶은 스트레스에 敏感한 視床下部와 大腦皮質에서 dopamine과 serotonin의 交替率이 增加된다고 報告하였으며, Rosecrans⁶⁶는 電氣刺戟에 의해 腦의 視床下部에서의 dopamine의 變化를 報告하였다. 本 實驗에서 腦部位別로 dopamine의 含量을 測定한 結果, 前頭大腦皮質에서 dopamine含量은 正常群에서 $249.4 \pm 27.6 \text{ ng/g brain tissue}$ 이었고, 對照群에서 377.4 ± 33.6 이었다. 加味八物定志元抽出物投與群에서는 283.6 ± 27.7 로 스트레스로 因해 增加한 dopamine含量을 減少시키는 傾向을 보였다. 視床下部와 線條體 및 海馬에서는 對照群에 比하여 두 實驗群 모두에서 減少를 나타내었으나 有意성은 없었다.

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 있다.^{21-22,35,37} 스트레스에 依하여 腦中 serotonin濃度는 뚜렷한 變化가 나타나지 않으나 一般적으로 그 代謝產物인 5-hydroxyindoleacetic

acid(5-HIAA)濃度는 增加하는 境遇가 많아서 스트레스에 依하여 serotonin의 代謝回轉率이 增加한다고 알려져 있으며⁶⁷⁻⁶⁹, 徐 등⁴⁰도 拘束 스트레스와 ether 스트레스를 加한 白鼠에서 視床下部와 다른 腦部位에서 serotonin 交替率이 上昇하였다고 報告한 바 있다. 또한 serotonin은 HPA軸에 關係하여 스트레스로 觸診되는 分泌物質을 抑制하는 作用을 하여 스트레스를 받을 때 생기는 生化學, 生理學的 現象들을 緩和하는 것으로 보고 있다.^{68,70-71} 前頭大腦皮質에서 serotonin 含量을 測定한 結果, 正常群의 境遇 $486.4 \pm 54.2 \text{ ng/g brain tissue}$ 이었고, 對照群의 境遇는 727.3 ± 51.4 이었다. 이에 比하여 八物定志元抽出物投與群의 境遇 581.2 ± 46.1 로 스트레스에 依해 增加된 serotonin 含量을 有意性 있게 ($P < 0.05$) 減少시켰다. 視床下部에서의 serotonin 含量은 對照群의 2085.0 ± 48.6 에 比하여 加味八物定志元抽出物投與群에서 1708.0 ± 169.9 로 對照群에 比하여 有意性 있는 ($P < 0.05$) 減少를 나타내었다. 線條體에서는 對照群의 659.2 ± 53.2 에 比하여 八物定志元抽出物投與群에서 520.0 ± 39.4 , 加味八物定志元抽出物投與群에서 498.7 ± 53.5 로 두 實驗群 모두 對照群에 比하여 有意性 있는 ($P < 0.05$) 減少를 나타내었다. 海馬에서는 對照群 851.3 ± 74.3 에 比하여 八物定志元抽出物投與群에서 652.8 ± 56.9 , 加味八物定志元抽出物投與群에서 605.9 ± 73.7 로 有意性을 ($P < 0.05$) 나타내었다. 이는 拘束 스트레스시 serotonin 合成과 遊離가 增加된다고 한 Knnett 등⁷²의 報告와 一致하며 拘束스트레스 후 serotonin 含量이 增加한 것은 monoamine oxidase의 活動도가 어느 정도의 刺戟이상에서만 活性化되어 나타나는 結果⁶³인지는 앞으로 밝혀져야 할 것이다.

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 數值가 正常群보다 增加한 狀態에서 本 實驗群들은 대부분 有意한 ($p < 0.05$) 減少를 나타내었다. 이는 앞서 考察한 慢性 拘束스트레스에서 norepinephrine의 濃度가 增加한다는 Stone 등^{40,57,60}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 視床下部에서 八物定志元投與群과 加味八物定志元投與群 모두 有意性 있는($p < 0.05$) 減少를 나타내었고, 線條體에서 加味八物定志元投與群이 有意性 있는($p < 0.05$) 減少를 나타내었다. Dopamine 含量은 前頭大腦皮質에서 加味八物定志元投與群이 有意性 있는($p < 0.05$) 減少를 보였으며, serotonin 含量은 大腦皮質에서 八物定志元投與群, 視床下部에서 加味八物定志元投與群, 線條體와 海馬에서는 두 實驗群 모두가 有意性 있는($p < 0.05$) 減少를 보였다.

腦의 部位別에 따라 八物定志元과 加味八物定志元이 作用하는 效能의 差異는 있었으나 모두 monoamines 含量變化의 豫防에 有意함이 있었다. 이것으로 보아 八物定志元과 더불어 加味八物定志元 또한 不眠, 怔忡, 驚悸 등의 스트레스로 인한 諸症狀의 豫防 및 스트레스 抑制作用에 좋은 效果가 있을 것으로 思料된다.

V. 結 論

八物定志元과 加味八物定志元の 스트레스 豫防 效果를 觀察하기 위하여 八物定志元과 加味八物定志元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 dopamine 含量은 加味八物定志元抽出物投與群에서 對照群에 比하여 有意性 있는 減少를 나타내었고, serotonin 含量은 八物定志元抽出物投與群에서 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 두 實驗群 모두에서 對照群에 比하여 有意性 있는 減少를 나타내었으며, serotonin 含量은 加味八物定志元抽出物投與群에서 對照群에 比하여 有意性 있는 減少를 나타내었다.

3. 線條體內에서 norepinephrine 含量은 加味八物定志元抽出物投與群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.

내었다.

4. 海馬內에서 serotonin 含量은 두 實驗群 모두에서 對照群에 比하여 有意性 있는 減少를 나타내었다.

以上과 같은 實驗 結果로 보아 八物定志元과 加味八物定志元은 抗스트레스 및 스트레스 豫防效果에 活用할 價値가 있을 것으로 思料된다.

參 考 文 獻

1. 許浚. 東醫寶鑑. 서울:南山堂. 1987:103.
2. 中醫大辭典編輯委員會. 中醫大辭典. 北京:人民衛生出版社. 1982: 118.
3. 金在佶. 天然藥物大事典. 서울:南山堂. 1984:342.
4. 中國醫學科學院藥用植物資源開發研究所. 中藥志. 北京:人民衛生出版社. 1988:294-6.
5. 蕭培根. 中國本草圖鑑. 北京:人民衛生出版社. 1994:65.
6. 김창민, 신민교, 안덕균, 이경순. 中藥大辭典. 서울:도서출판 정담. 1997:424-7.
7. 金鍾佑. Stress의 한의학적 이해. 東醫神經精神科學會誌, 1993; 4(1):19-26.
8. 文流模. Stress에 관한 文獻의 考察. 東醫神經精神科學會誌. 1991;2(1):38-50.
9. 宋點植. Stressor에 따른 身體反應의 東醫學의 考察. 大韓韓醫學會誌. 1983;4(2):43-7.
10. 黃義完. 心身症. 서울:杏林出版社. 1985:21-9,33-4,43-50.
11. 金相孝. 東醫神經精神科學. 서울:杏林出版社, 1989:53-63,139-50, 263-4,277-84.
12. 黃義完, 金知赫. 東醫精神醫學. 서울:現代醫學書籍社. 1992:54, 99-109,651-4,783.
13. Selye, H. The stress of life. Toronto:Longmans Green and Co. 1958:1-50.
14. 백인호. Stress에 따른 生物學的 反應. 漢陽大學校 精神健康研究. 1991;10:51-64.
15. 楊秉煥. 스트레스와 精神神經內分泌學. 漢陽大學校 精神健康研究. 1985;3:81-9.
16. 민성길. 최신정신의학. 서울:一潮閣. 1998:31-3,201-2.
17. 신문균. 신경해부학. 서울:賢文社. 1991:45-6.
18. 김성수. 신경해부학. 서울:정문각. 1999:285
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 宋必正. 養心湯 및 養心湯加柿葉이 拘束스트레스 생쥐의 腦部位別 Catecholamine 含量에 미치는 影響. 慶熙大學校 大學院. 1997.
23. 趙光勳. 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. 慶熙大學校 大學院. 2001.
24. 朴成敏. 少海刺針이 stress關聯 Hormone에 미치는 影響에 關한 實驗的 研究. 大邱韓醫科大學 大學院. 1990.
25. 田俊培. 騒音 stress에 依한 尿中 catecholamine 의 分泌量 變化에 關한 研究. 慶熙大學校 大學院. 1992.
26. Swanson, L.W. Brain Maps(Structure of the Rat Brain). Amsterdam:Elsevier Science. 1996.
27. Jeneda, N, Asano, M. and Nagatsu, T. Simple method for the simultaneous determination of acetylcholine, choline, noradrenaline, dopamine and serotonin in brain tissue by high performance liquid chromatography with electrochemical detection. J. Chromatography. 1986;360:211-8.
28. 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;49:354-9.
29. 楊維傑. 黃帝內經素問譯解. 서울:成輔社. 1980:52,77,305-6.
30. 楊維傑. 黃帝內經靈樞譯解. 서울:成輔社. 1980:255.
31. 한국한의학회연구원. 스트레스의 한의요법에 관한 연구. 1997; 7-35.
32. 具本泓. 東醫心系內科學. 서울:書苑堂. 1987:169-70.
33. 田中正敏. 스트레스의 科學. 서울:明志出版社. 1991:108-21.
34. 홍대식. 心理學概論. 서울:博英社. 1992:603-4,606,608.
35. 이수원. 심리학. 서울:정민사. 1993:274-5.
36. C.K. Aldrich. 역동정신의학. 서울:하나의학사. 1986:64-75.
37. 이근후. 최신임상정신의학. 서울:하나출판사. 1985:498-500.

38. 서울대의과대학편. 內分泌學. 서울:서울대출판부. 1990:197-8.
39. Zygmunt L. kruk, Christopher J. Pycoc. 신경 전달물질과 약물. 서울:하나의학사. 1988:175-9.
40. 서유현. 스트레스시 白鼠 視床下部에서의 카테콜아민과 세로토닌의 交替率에 대한 力動學的 研究. 대한내분비학회지. 1986;1(2):125,131.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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):115-30.
45. 金基玉. 祛痰清心湯의 抗스트레스 效果에 대한 實驗的 研究. 慶熙大學校 大學院. 1985.
46. 金斗煥. 歸脾溫膽湯의 抗스트레스 效果에 대한 實驗的 研究. 慶熙韓醫大 論文集. 1986;9:523.
47. 李東鎭. 補血安神湯, 加味補血安神湯의 抗스트레스 效果에 關한 實驗的 研究. 慶熙大學校 大學院. 1987.
48. 具炳壽. 木香順氣散의 抗Stress 效果에 關한 實驗的 研究. 慶熙韓醫大 論文集. 1990;13:171-87.
49. 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.
50. 趙英度. 六鬱湯이 拘束스트레스 생쥐의 胃潰瘍 및 血中 Catechlamine 含量에 미치는 影響. 慶熙大學校 大學院. 1992.
51. 金永源, 金知赫, 黃義完. 補血安神湯이 拘束스트레스 생쥐의 胃潰瘍 및 血中 Catecholamine 含量에 미치는 影響. 慶熙韓醫大 論文集. 1991;14:413-30.
52. Imori, K. Change in noradrenaline metabolism in rat brain regions by psychological stress. Japan Kurume Medical Society. 1982;45:520.
53. Abercrombie, E.D., Keller, R.W., zigmond, M.J. Characterization of hippocampal NE release as measured by microdialysis perfusion. pharmacological and behavioral studies, Neuroscience. 1998;27:897-904.
54. Rossetti, Z.L., Portas, C.,Pani, L. Carboni, S., and Gessa, G.L. Stress increases noradrenaline release in the rat frontal cortex. prevention by diazepam, Eur, J. Pharmacol. 1990;176:229-31.
55. Bliss, E.L., Ailion, J. Response of neurogenic amines to aggregation and strangers. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1971;168:258-63.
56. Ritter, S., pelzer, N.L. Magnitude of stress-induced brain norepinephrine depletion varies with age. Brain Res. 1978;152:170-5.
57. Stone, E.A., Platt, J.E. Brain adrenergic receptors and resistance to stress. Brain Res. 1982;237:405-14.
58. Tsuda, A., Tanaka, M., Ida, Y., Ysujimaru, S., Ushijima, I. and Nagasaki, N. Effects of pre-shock experiment on enhancement of rat brain noradenaline turnover induced by psychological stress. Pharmacol. Biochem. Behav. 1986;24:115-9.
59. Cassen, G., Roffman, M., Kuruc, C., Obsulak, P.J. and Schneider, J.J. Alternations in brain norepinephrine metabolism induced by environmental stimuli previously paired with inescapable shock. Science. 1980;209:1138-40.
60. Ida, Y., Tsuda, A, Tsujimaru, S., Satoh, M., and Tanaka, M. Pentobarbital attenuates stress-induced increases in noradrenaline release in specific brain region of rats, Pharmacol. Biochem. Behav. 1990;36(4):953-6.
61. 閔獻基. 臨床內分泌學. 서울:高麗醫學. 1990:337-45.
62. 오오키 고오스케. 뇌의 비밀. 서울:정신세계사. 1993:84-93.
63. 우종인, 김명식. 경련성 뇌전기충격이 Reserpinized Rat Brain Norepinephrine, Dopamine 및 Serotonin 함량에 미치는 영향에 미치는 영향. 최신의학. 1980;21(2):122-32.
64. Fadda. F., Argiolas, A., Melis, M.R., Tissari, A.H., Onali, P.L., and Gessa, G.L. Stress induced

- increase in 3,4 dihydroxyphenyl-acetic acid levels in the cerebral cortex and in nucleus accumbens. reversal by diazepam, *Life Sci.* 1978;23:2219-24.
65. Lane, J.D., Sands, M.P., Co, C., Cherek, D.R., and Smith, J.E. Biogenic monoamine turnover in discrete rat brain regions is correlated with conditioned emotional response and its conditioning history. *Brain Res.* 1982;240:95-108.
66. Rosecrans, J.A., Rovinson, S.E. Neuroendocrine, biogenic amine and behavioral responsiveness to a repeated foot-shock-induced analgesis stressor in Sprague-Dawley and Fischer-344 rats *Brain Res.* 1986;382(1):71-80.
67. Choquet D, Korn H. Dual effects of serotonin on a voltage-gated conductance in lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci(USA).* 1988;85:4557-61.
68. Curzon G, Green AR. Regional and subcellular changes in the concentration of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid in the rat brain caused by hydrocortisone, DL- α -methyl-tryptophan 1-kyurenine and immobilization. *Br J Pharmacol.* 1971;43:39-52.
69. Torrellas A, Guaza C, Borrell J, Borrell S. Adrenal hormones and brain catecholamines responses to morning and afternoon immobilization stress in rats. *Physiol Behav.* 1980;26:129-33.
70. Corrodi H, Fuxe K, Hokfelt T. the effect of immobilization stress on the activity of central monoaminergic neurons. *Life Sci.* 1968;7:107-12.
71. De Souza E, Van Loon G, Brain serotonin and catecholamine responses to repeated stress on rats. *Brain Res.* 1986;367:77-86.
72. Knnett, G.A, Joseph, M.H. The functional importance of increased brain tryptophan in the serotonergic response to restraint stress. *Neuropharmacol.* 1981;20:39-43.