

拘束스트레스로 유발된 생쥐 視床下部內 Monoamine의 변화에 대한 柴胡疎肝散과 柴胡抑肝湯의 효능

안수진, 이태희

경원대학교 한의과대학 방제학교실

Abstract

Effect of Chaihushugansan and Chaihuyigantang on the change of Monoamine Contents in the Hypothalamus of Mice induced by the Immobilization Stress

Ahn Soo-Jin, Lee Tae-Hee

Formulae Pharmacology Department of Oriental Medical School, Kyungwon University

This study aimed to investigate the effects of *Chaihushugansan* and *Chaihuyigantang* on the change of monoamine-contents in the hypothalamus of mice induced by the immobilization stress.

Each formula(1.0g/kg) was injected intragastrically to mice 1 hour prior to the immobilization stress(15 minutes) before measuring the change of monoamine-contents level in mice hypothalamus.

The results were as follows:

1. DA content at control group showed significant change. CHSGS group and CHYGT group showed significant decrease.($P<0.05$)
2. NE content of the control group was increased than normal group. NE content of the CHYGT group was shown a significant decrease than control group.($P<0.05$)

교신저자 : 이태희

경원대학교 한의과대학 방제학교실

Tel : 031) 750-5418

E-mail : ophm5418@mail.kyungwon.ac.kr

접수 : 2003/5/20

수정 : 2003/5/23

채택 : 2003/5/30

3. DOPAC contents didn't show significant changes at any groups.
4. 5-HT contents didn't show significant changes at any groups.
5. 5-HIAA contents at CHSGS group and CHYGT group showed significant changes.($P < 0.05, 0.01$)

These data revealed that *chaihushugansan* and *chaihuyigantang* might have the anti-stress effect through the control of DA and NE contents in the hypothalamus.

Key Word : *Chaihushugansan*, *Chaihuyigantang*, hypothalamus, immobilization stress monoamine - contents level

I. 서 론

내외적인 환경에서 유의한 변화로서 stress의 원인(stressor)이 가해지면 생체는 이것에 대항하여 여러 가지 반응을 일으키게 되는데, 그 반응으로 내분비계, catecholamine계 그리고 면역계의 변화가 일어난다.^{1, 2)}

Harris 등은 뇌하수체가 시상하부의 영향을 받고 있다는 것을 밝혔고, Irwin³⁵⁾은 stress에 대한 생체 반응 중 catecholamine 분비가 가장 예민하다는 것을 밝혔으며, Oliver와 Schaefer 등¹⁹⁾은 스트레스로 인한 交感神經興奮作用이 副腎髓質抽出物에 의한 작용과 동일함을 발견하였다. 이들 연구는 스트레스와 내분비계, catecholamines와 연관성을 확립하는 기초가 되었다.^{2, 12, 19, 35)}

韓醫學에서는 질병의 원인을 七情의 偏勝 등을 內因, 六淫의 外因, 飲食, 疲勞, 外傷의 不內外因으로 설명하고 있다. stress는 내외 환경의 변화로 인한 자극에 의해 유발된다는 면에서 한의학에서 三因이 모두 stress의 원인이 될 수 있다.^{5, 11, 22)}

氣滯는 정서 변화에 영향을 받아 잘 일어

나는데, 이것은 氣의 運行이 원활하지 못해 局所部位에 정체되어 있는 상태다. 『臨証指南醫案』에서는 “鬱則氣滯, 鬱則氣聚”라 하여 病機의 중심이 鬱滯에 있음을 밝혔다. 그리고 “氣鬱不舒 木不條達”, “悒鬱動肝致病”이라 하여 氣의 鬱滯가 肝病을 일으킨다고 주장하였다.²⁹⁾

본 실험에서는 肝氣鬱結을 해소하는 대표 약물인 柴胡가 중심이 되는 柴胡疎肝散과 柴胡抑肝湯을 사용하였다. 柴胡疎肝散은 四逆散에 香附子, 川芎, 陳皮를 加하고 枳實을 枳殼(麩炒)으로 바꾼 것으로, 肝氣鬱結로 인한 胸脇痛, 腹痛, 腹部膨滿感, 月經痛, 寒熱往來 등 氣滯를 치료한다.^{14, 20, 21)}

柴胡抑肝湯은 四逆散에서 枳實을 陳皮로 바꾸고 越鞠丸과 몇 가지 약물을 합한 것으로, 婦女가 獨陰無陽하여 肝氣가 鬱結되어 熱이 되고, 그 熱이 攻心하여 나타나는 面赤心煩, 寒熱往來, 自汗, 經閉 등에 적용된다.^{20, 21)}

이에 저자는 柴胡疎肝散과 柴胡抑肝湯이 拘束스트레스로 인해 視床下部內에서 신경 전달물질로서 작용하는 단가아민의 함량 변화에 대한 효능을 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 실험재료 및 방법

1. 실험재료

1) 한약재

본 실험에 사용한 한약재는 서울시 동대문구 제기동에 소재하고 있는 경기약업사에서 구입한 후, 경원대 한의대 방제학교실에서 엄선하여 사용하였으며 처방은 臨床標準方劑學²¹⁾에 기재된 柴胡疎肝散과 柴胡抑肝湯으로 내용과 1첩 분량은 다음과 같다. (1錢을 4g으로 환산하였다)

① 柴胡疎肝散

柴胡	BUPLEURIRADIX	4.8g
陳皮	CITRI PERICARPIUM	4.8g
川芎	CNIDII RHIZOMA	4.0g
芍藥	PAEONIAE RADIX ALBA	4.0g
枳殼	AURANTII FRUCTUS	4.0g
香附子	CYPERI RHIZOMA	4.0g
甘草	GLYCYRRHIZAE RADIX	2.0g

② 柴胡抑肝湯

青皮	CITRI RETICULATAE VIRIDE PERICARPIUM	4.0g
柴胡	BUPLEURI RADIX	4.0g
芍藥	PAEONIAE RADIX ALBA	3.2g
牡丹皮	MOUTAN CORTEX	3.2g
地骨皮	LYCII RADICS CORTEX	2.4g
香附子	CYPERI RHIZOMA	2.4g
梔子	GARDENIAE FRUCTUS	2.4g
蒼朮	ATRACTYLODIS RHIZOMA	2.4g
川芎	CNIDII RHIZOMA	2.0g
神麩	MASSA MEDICTA FERMENTATA	2.0g
生地黄	RHEMANNIAE RADIX	1.2g
連翹	FORSYTHIAE FRUCTUS	1.2g
甘草	GLYCYRRHIZAE RADIX	0.8g

2) 동물

실험동물은 20-25g 내외의 ICR계 수컷 생쥐(명진실험동물, 한국)를 고휘사료(삼양배합사료 실험동물용, 삼양유지사료, 한국)와 물을 충분히 공급하면서 2주 이상 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다.

3) 시약

試藥	製造會社	製造國
Norepinephrine	Sigma Co	USA
3,4-dihydroxyphenethylamine(Dopamine)	Sigma Co	USA
3,4-dihydroxyphenylacetic acid(DOPAC)	Sigma Co	USA
5-hydroxytryptamine(5-HT)	Sigma Co	USA
5-hydroxyindoleacetic acid(5-HIAA)	Sigma Co	USA
3,4-dihydroxybenzylamine(DHBA)	Sigma Co	USA
Sodium Metabisulfate	Sigma Co	USA
Sodium Phosphate Monobasic(NaH ₂ PO ₄)(1급시약)	덕산화학	한국
1-Octanesulfonic acid(SOS)	Acros Organics	USA
Ethylenediaminetetraacetic acid	Fluka Chemika	Swiss
Perchloric Acid	GFS Chemicals	USA
Acetonitrile(CH ₃ CN)	Merck	Germany

4) 실험기기

實 驗 器 機	製 造 會 社	製 造 國
Sonicator	Sonics & Materials	USA
Deep-Freezer(Advantage)	Queue	USA
Centrifuge(Micro 17R)	Hanil	Korea
Rotary Evaporator	Eyela	Japan
Vortex Mixer(Vortex-Genie2)	Fischer	USA
HPLC Pump : Model 580 Pump	ESA	USA
HPLC Detector : Model 5200A Electrochemical Detector	ESA	USA
HPLC Integrator : HP 3395	Hewlett Packard	USA

2. 방 법

1) 검액 조제 및 투여

柴胡疎肝散 300g과 柴胡抑肝湯 300g을 환류냉각기가 부착된 round flask에 넣고 증류수 3,000ml을 넣어 약 4시간 가열한 후, 여과포로 여과한 여액을 rotary evaporator로 減壓 濃縮하였고 vacuum dry oven에서 乾燥했다.

검액 투여는 抽出한 한약재를 生理食鹽水에 용해한 다음 생쥐에게 구속 스트레스를 가하기 1시간 전에 1g/kg 농도로 口腔을 통해 강제 복용시켰다. 對照群은 동량의 생리 식염수를 투여하였다.

2) 실험군 및 스트레스 부여

생쥐를 正常群(Normal group), 對照群(Control group) 및 實驗群으로 나누고 實驗群은 柴胡疎肝散 물 추출물投與群(CHSGS group)과 柴胡抑肝湯 물 추출물投與群(CHYGT group)으로 나누었다. 對照群과 實驗群은 50ml Corning Tube 끝에 구멍을 내어 호흡이 가능하게 한 후 생쥐를 15분간 가두어 구속 스트레스를 가하였다.

3) 시상하부에서 단가아민의 측정방법

스트레스가 가해진 생쥐를 decapitation하여 후 ice plate상에서 뇌에서 시상하부를 적출하여 화학천칭으로 무게를 측정된 다음 -83℃되는 deep freezer에 넣어 보관하였다. 적출한 뇌조직은 분석할 때까지 5일 이내에 ECD detector가 있는 high performance chromatography(HPLC)로 norepinephrine (NE), dopamine(DA), 3,4-dihydroxyphenylacetic acid(DOPAC), 5-hydroxytryptamine(5-HT), 5-hydroxyindoleacetic acid(5-HIAA)를 분석하였다.

분리한 시상하부를 0.1M sodium metabisulfate와 internal standard로서 3,4-dihydroxybenzylamine(DHBA)를 함유한 0.1M perchloric acid 용액에 넣고 sonicator로 homogenize하였다. 그 다음 15,000 r.p.m으로 4℃에서 30분간 원심 분리하여 상등액을 취하여 HPLC에 20 μ l를 주입하였다.

4) 분석 조건

시상하부에 있는 단가아민 함량을 측정하기 위한 HPLC 분석 조건은 아래 표와 같다.

Analytical Condition for Brain Monoamine Contents in Mice

Item	Condition
Pump	Model 580 Pump(ESA, USA)
Detector	Model 5200A Electrochemical Detector(ESA, USA)
Column	μ -Bodapak C ₁₈ Column
Integrator	HP 3395(Hewlett Packard, USA)
Mobile phase	0.34mM EDTA-23.94mM Sodium Phosphate-1.29mM 1-octane sulfonic acid-3% Acetonitrile(pH 3.4)
Flow rate	1.0 ml/min
Sample volume	20 μ l
Chart Speed	0.35cm/min

5) 통계 처리

실험결과에 대한 통계는 Graphad Prism(USA)으로 Student's t-test를 이용해 검정하였으며, P값이 0.05미만인 것을 통계적으로 유의한 것으로 인정하였다.

Ⅲ. 실험 성적

1. 시상하부내 DA 농도의 변화

視床下部에서 dopamine 농도를 측정한 결과, 正常群에서 222.8±23.89 μ g/dl이었고, 對照群에서는 583.9±107.0 μ g/dl로 對照群에서 正常群보다 유의성 있는 증가가 나타났고(P<0.01), 柴胡疎肝散 물 추출물 投與群(CHSGS)에서는 266.3±62.64 μ g/dl, 柴胡抑肝湯 물 추출물 投與群(CHYGT)에서는 249.6±64.96 μ g/dl로 柴胡疎肝散 投與群과 柴胡抑肝湯 投與群 모두에서 유의성 있는 억제 효과가 나타났다.(P<0.05)(Fig. 1)

2. 시상하부내 NE 농도의 변화

視床下部에서 norepinephrine 농도를 측

정한 결과, 正常群에서 1488±148.8 μ g/dl이었고, 對照群에서는 2174±403.7 μ g/dl, 柴胡疎肝散 投與群(CHSGS)에서는 1211±218.5 μ g/dl, 柴胡抑肝湯 投與群(CHYGT)에서는 1084±145.9 μ g/dl로 측정되었다. 對照群에서 NE 농도 증가가 正常群에 비해서 유의성은 없었으나, 柴胡抑肝湯 投與群에서 對照群보다 유의성 있게 억제하였다.(P<0.05)(Fig. 2)

3. 시상하부내 DOPAC 농도의 변화

視床下部에서 DOPAC 농도를 측정한 결과, 正常群에서 302.9±45.23 μ g/dl 이었고, 對照群에서는 400.9±35.58 μ g/dl, 柴胡疎肝散 投與群(CHSGS)에서는 346.9±63.02 μ g/dl, 柴胡抑肝湯 投與群(CHYGT)에서는 417.4±58.37 μ g/dl로 측정되었다. 유의성 있는 결과가 나타나지 않았으며 柴胡抑肝湯 投與群의 경우 오히려 對照群보다 증가한 수치가 나타났다. (Fig. 3)

4. 시상하부내 5-HT 농도의 변화

視床下部에서 serotonin(5-HT) 농도를 측정한 결과, 正常群에서 1230±302.0 μ g/dl이

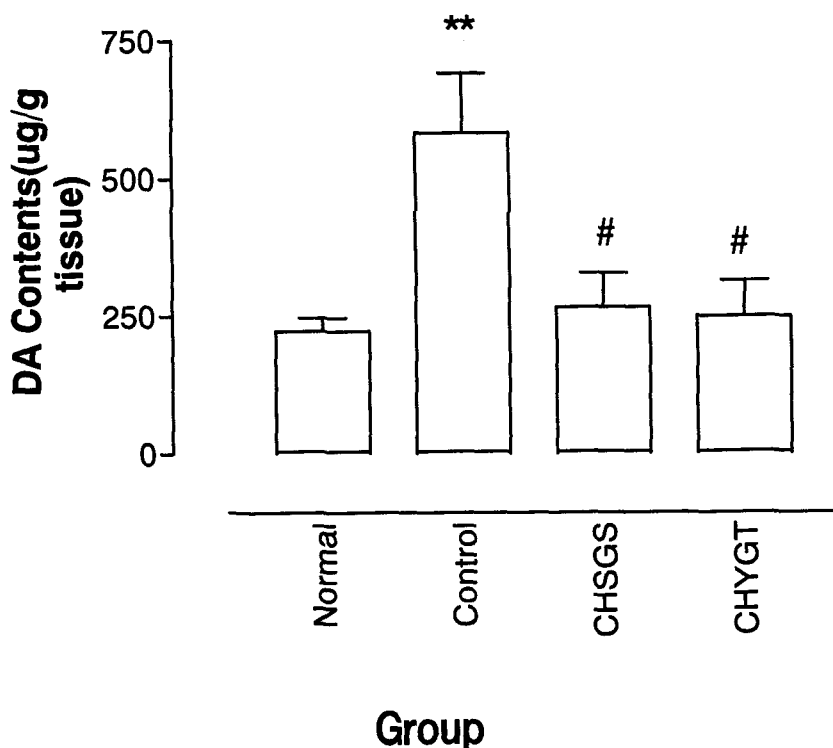


Fig. 1. Effect of CHSGS and CHYGT on the change of DA contents in Mice Hypothalamus induced by Immobilization Stress(15 minutes). Control Group and CHSGS, CHYGT Group was administered Normal Saline and Decoction of each formulae(1.0g/kg) prior to Immobilization Stress.
 Normal Group:No treatment Group.
 Control Group:Saline administered Group.
 CHSGS Group:Sihsogan-San administered Group.
 CHYGT Group:Sihoieokgan-Tang administered Group.
 **:Statistical significance compared with Normal Group($p < 0.01$).
 #:Statistical significance compared with Control Group($p < 0.05$).

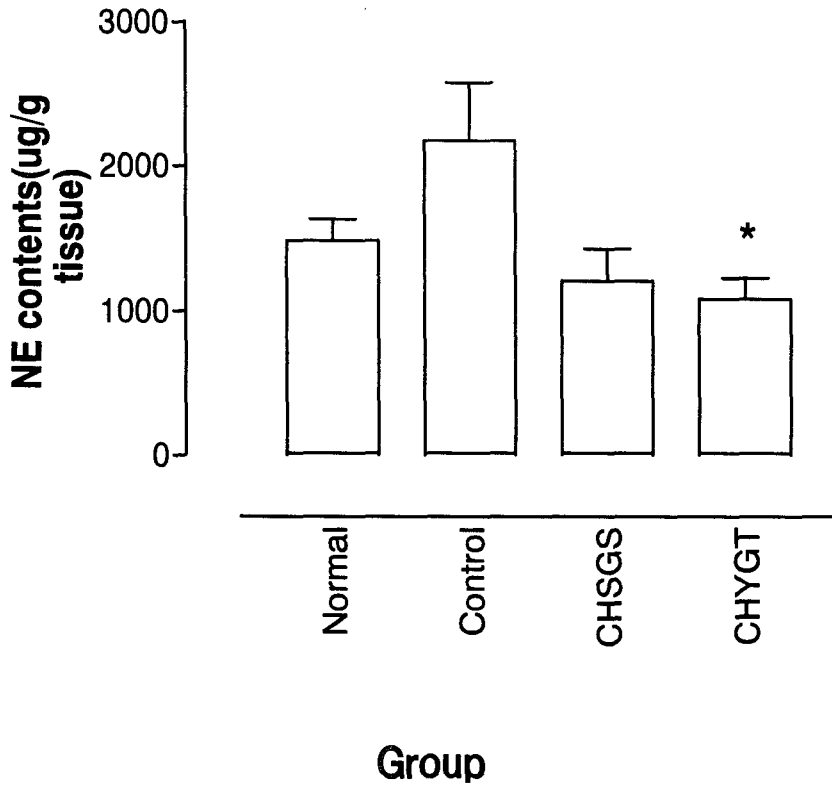


Fig. 2. Effect of CHSGS and CHYGT on the change of NE contents in Mice Hypothalamus induced by Immobilization Stress(15 minutes). Control Group and CHSGS, CHYGT Group was administered Normal Saline and Decoction of each formulae(1.0g/kg) prior to Immobilization Stress.
 Normal Group:No treatment Group.
 Control Group:Saline administered Group.
 CHSGS Group:Sihoieokgan-San administered Group.
 CHYGT Group:Sihoieokgan-Tang administered Group.
 *:Statistical significance compared with Control Group(p<0.05).

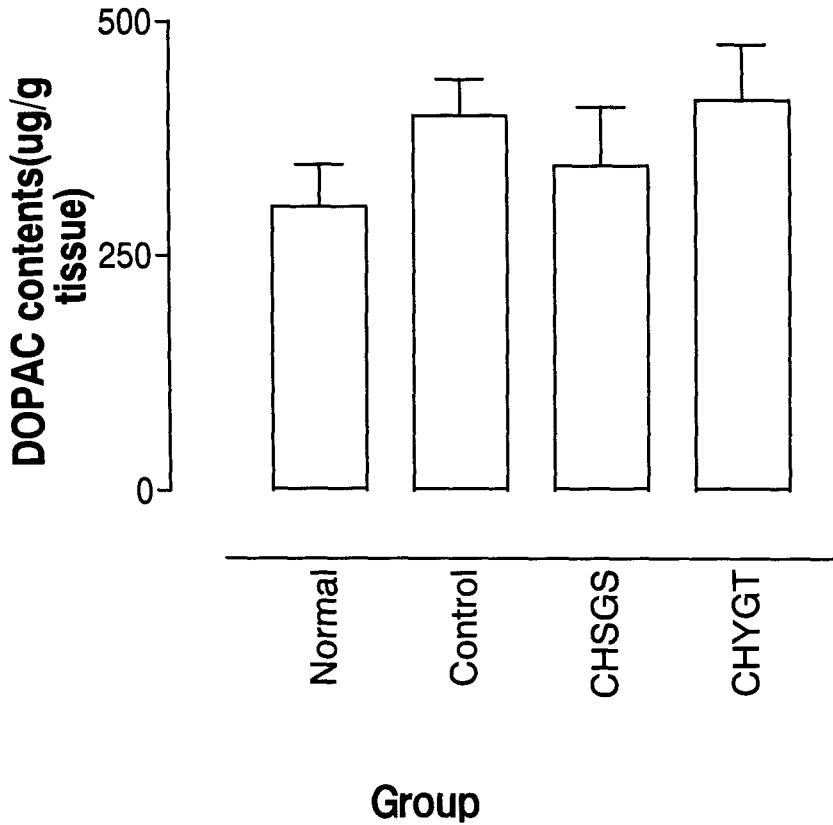


Fig. 3. Effect of CHSGS and CHYGT on the change of DOPAC contents in Mice Hypothalamus induced by Immobilization Stress(15 minutes). Control Group and CHSGS, CHYGT Group was administered Normal Saline and Decoction of each formulae(1.0g/kg) prior to Immobilization Stress.
Normal Group : No treatment Group.
Control Group : Saline administered Group.
CHSGS Group : Sihosogan-San administered Group.
CHYGT Group : Sihoieokgan-Tang administered Group.

있고, 對照群에서는 $1690 \pm 121.9 \mu\text{g/dl}$, 柴胡疎肝散 投與群(CHSGS)에서는 $1439 \pm 210.9 \mu\text{g/dl}$, 柴胡抑肝湯 投與群(CHYGT)에서는 $1788 \pm 189.7 \mu\text{g/dl}$ 로 측정되었다. DOPAC의 경우와 마찬가지로 결과가 측정되었다. 對照

群이 正常群보다 유의성 있게 증가하지 않았고, 柴胡疎肝散 投與群에서 유의성은 없었으나 미약한 억제 효과는 나타났으며, 柴胡抑肝湯 投與群에서는 오히려 對照群보다 증가하였다.(Fig. 4)

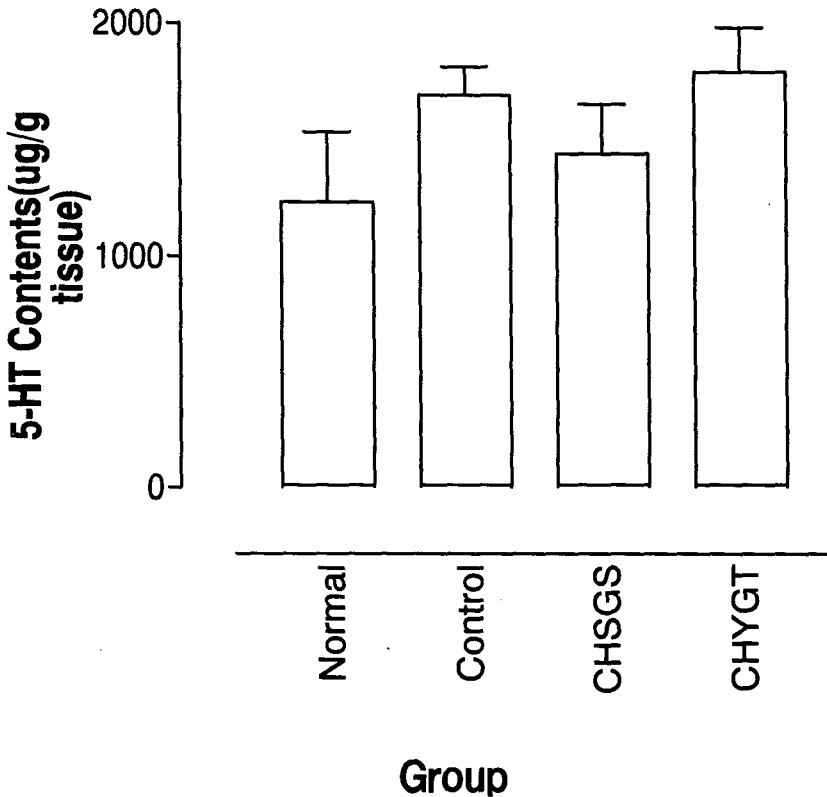


Fig. 4. Effect of CHSGS and CHYGT on the change of 5-HT contents in Mice Hypothalamus induced by Immobilization Stress(15 minutes). Control Group and CHSGS, CHYGT Group was administered Normal Saline and Decoction of each formulae(1.0g/kg) prior to Immobilization Stress.
 Normal Group : No treatment Group.
 Control Group : Saline administered Group.
 CHSGS Group : Sihosogan-San administered Group.
 CHYGT Group : Sihoieokgan-Tang administered Group.

5. 시상하부내 5-HIAA 농도의 변화

視床下部에서 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) 농도를 측정된 결과, 正常群에서 $661.2 \pm 149.5 \mu\text{g}/\text{dl}$ 이었고, 對照群에서는 $991.9 \pm 165.0 \mu\text{g}/\text{dl}$, 柴胡疎肝散 投與群(CHSGS)에서

는 $441.7 \pm 66.14 \mu\text{g}/\text{dl}$, 柴胡抑肝湯 投與群(CHYGT)에서는 $398.1 \pm 55.65 \mu\text{g}/\text{dl}$ 로 對照群이 正常群 보다 증가하였으나 유의성은 없었으며, CHSGS와 CHYGT 投與群에서는 모두 對照群에 비하여 유의성 있는 억제효과가 나타났다.($P < 0.05, 0.01$)(Fig. 5)

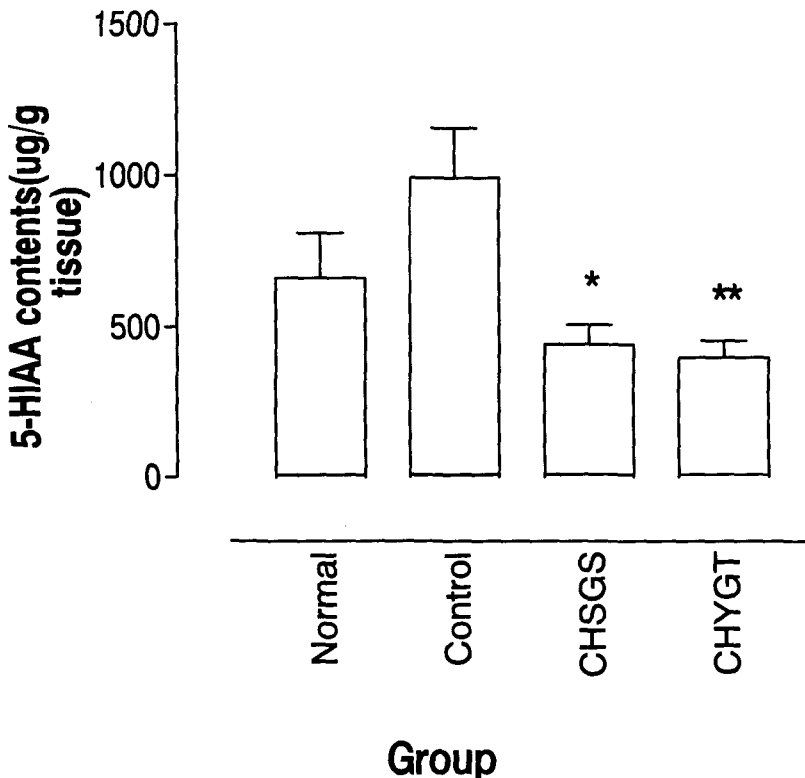


Fig. 5. Effect of CHSGS and CHYGT on the change of 5-HIAA contents in Mice Hypothalamus induced by Immobilization Stress(15 minutes). Control Group and CHSGS, CHYGT Group was administered Normal Saline and Decoction of each formulae(1.0g/kg) prior to Immobilization Stress.
 Normal Group: No treatment Group.
 Control Group: Saline administered Group.
 CHSGS Group: Sihosogan-San administered Group.
 CHYGT Group: Sihoieokgan-Tang administered Group.
 *, **: Statistical significance compared with Control Group($p < 0.05, 0.01$).

IV. 고 찰

스트레스(Stress)에 대하여 19세기말 Claude Bernard는 外部環境의 변화에 대응하여 內部環境이 반응한다고 주장하였고, Walter Cannon은 恒常性(homeostasis) 개념을 추가하여, 外部의 힘에 대한 반응으로서 原形을 유지시키는 상태를 스트레스 下에 있다고 정의하였다.

1936년 Hans Selye²³⁾는 汎適應症候群(general adaption syndrome)의 개념 중에서 adrenal steroid의 역할에 주의를 기울였고, 物質的인 스트레스뿐만 아니라 心理的인 스트레스도 ACTH와 corticosteroid 분비를 자극한다는 것을 관찰하였다. Selye는 外部刺戟에 대해 原形을 유지시키는 상태를 stress, 刺戟하는 힘의 특성을 stressor 칭하였고, 다른 이들은 物理的 刺戟을 stress, 이에 대한 個人의 반응을 strain이라고 하기도 한다. Stressor는 外部的·內部的 stressor로 나누는데 外部的 stressor에는 物理·化學·生物學的 刺戟이 있으며, 內部的 stressor에는 精神的·肉體的 過勞가 있다. ^{2, 5, 9)}

1940년대 후반에는 Hariis등이 한 연구로 視床下部가 腦下垂體에 영향을 준다는 사실이 분명해 졌으며, 視床下部의 內分泌 機能은 스트레스성 자극에 민감하게 반응한다는 것이 증명되면서 hypothalamic-pituitary-adrenocortical system이 스트레스의 연구에 있어 重要性을 갖게 되었다. 이후 Irwin³⁵⁾이 생물은 외부환경의 극심한 변화가 있을 때 항상성을 유지하기 위해 신경내분비학적인 신체반응을 일으키며, 그 중 catecholamine의 분비가 가장 예민하다는 것을 밝혀낸 후, Oliver와 Schaefer 등¹⁹⁾이 스트레스로 인한 交感神經興奮作用과 副腎髓質抽出物을

주사하였을 경우 나타나는 현상이 同一함을 발견하여 catecholamines와 스트레스와의 관계가 注目을 끌게 되었으며 마침내 스트레스와 內分泌係, catecholamines와 연관성이 확립되었다. ^{2, 15, 19, 35)}

대뇌에는 스트레스에 적응하기 위한 신경 전달물질로 monoamine들이 존재하는데, 이것은 아미노산의 脫 炭酸에 의해 생기는 것으로 生體 amine이라 하며 catecholamines와 serotonin으로 분류된다. catecholamine은 腦와 末梢神經系 모두에 널리 분포하는 일단의 화학 물질인데, norepinephrine, epinephrine, dopamine과 같은 화합물을 포함하며, 방향족 부분인 catechol과 지방족 부분인 amine으로 구성되는 화합물군을 말한다. catecholamine은 交感神經系를 흥분시키고 이어서 腦下垂體를 통하여 副腎髓質로 하여금 epinephrine, norepinephrine을 血液으로 방출시키고, epinephrine이 곧 cortisol 분비를 증가시켜 응급 상황에 대처하도록 돕는 기능을 한다. 일반적으로 휴식 할 때는 정상 활동때보다 1/2정도로 분비되고, 비교적 스트레스를 받는 상황에서는 휴식할 때 3~5배가 증가한다. ^{11, 17, 18, 24)}

Norepinephrine(NE)은 交感神經 衝動 傳達體 역할을 하며 交感神經 섬유에 함유된 catecholamine 중 97%를 차지하며, 副腎髓質에서 생성되는 catecholamine의 85%를 차지한다. 腦의 locus caeruleus에서 기시하여 視床下部, 邊緣係, 大腦皮質 등 腦 전체에서 경로를 가지며 肉體的으로는 延髓와 脊髓, 視床下部에서 基礎代謝와 體溫, 血壓調節 등에 관여하고, 精神的으로는 학습과 기억인출과정에서 중요한 조절역할을 하며, 感情, 注意, 覺醒狀態와 관계하고 특히 不安, 覺醒 등 정신 장애의 주요 원인이 된다.

스트레스로 인해 過剩分泌되면 血壓上昇과 發汗過多, 胃腸管의 운동성을 감소시키는 작용을 한다. 방출에 Ca^{++} 이 절대적으로 필요하고 과량의 Mg^{++} 에 의해 방출이 억제된다. 3, 4, 5, 8, 10, 11, 13, 15, 17, 18)

Dopamine(DA)은 視床下部, 黑質, 線條體에 분포하는데 특히, 尾狀核에 고농도로 함유되어 있고, 腦下垂體, 基底核, 大腦皮質의 前頭葉, 中膈, 邊緣皮質의 일부인 後內皮質의 세 dopamine계로 투사된다. 뇌를 覺醒하고 運動機能에 관여하며 過不足은 舞蹈病과 parkinson 症候群을 유발시키며, 정신 기능과 관계가 있어 精神分裂病에서는 이상 방출을 보이며, 특히 각성제, 환각제, 마약의 쾌감과 관련이 있다. 3, 4, 5, 8, 10, 11, 13, 15, 17, 18)

Serotonin(5-HT)은 腦의 松果線과 腦橋의 大縫線核에 주로 분포하며 여기서 기시하여 基底神經節, 邊緣係, 大腦皮質, 視床, 小腦, 腦幹 등으로 경로를 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 관여하고 있다. 10, 11, 13, 15, 17, 18)

5-hydroxyindolacetic acid(5-HIAA)는 serotonin(5-HT의 主要代謝物로, 그 90% 이상이 소변으로 배설된다. 말초에서 합성된 serotonin은 뇌혈액관문을 통과하지 않기 때문에 cerebrospinal fluid(CSF)內的 5-HIAA의 변동을 측정하여 serotonin neuron의 代謝動態를 알 수 있다. calcinoid 症候群, damping 症候群, 腦性麻痺에서는 높은 수치를 나타내고, phenylketone 尿症, parkinson 症候群(CSF內), 先天性舞蹈病에서는 낮은 수치가 나타난다. 10, 11, 13, 15, 17, 18, 26, 27) 28)

韓醫學에서는 외부적 stressor(外因)를 六淫이라 표현하였는데, 이는 순리적인 상

태를 벗어난 外氣의 변화를 가리키며 天人相應思想에 입각하여 이에 따른 인체의 반응을 설명하였다. 그리고 《素問·舉痛論》³²⁾에서는 “怒則氣上 喜則氣緩 悲則氣消 恐則氣下 結則氣亂 思則氣結 寒則氣收 熱則氣泄 怒則氣耗”라 하였는데, 이는 內因에 해당하며 七情의 偏勝으로 인한 氣의 급격한 변화를 가리키고, 또 《素問·陰陽應象大論》³³⁾에서 “喜傷心 怒傷肝 思傷脾 憂傷肺 恐傷腎”라 하여 心身一如의 관점 하에 각각 五臟과 관련되어, 질병 발생으로 이어진다고 보았다. 그리고 한의학에서는 飲食(食傷), 疲勞(勞倦傷), 毒蟲, 創傷 등을 따로 不內外因으로 보아 병의 원인을 三因으로 분류하였으니, 이는 醫學的인 의미의 stressor와 부합하는 면이 있다. 5, 11, 22)

近來 韓醫學에서는 氣의 病證을 氣虛證, 氣陷證, 氣滯證, 氣逆證, 氣閉證으로 개괄하는데, 이 중 氣滯證은 病邪(外因), 外傷(不內外因), 精神的인 문제(內因)로 氣의 運行이 원활하지 못한 것으로, 主症은 胃脘痛, 胸痛, 腹痛, 脇痛, 腰痛, 痛經 등 주로 痛症으로 나타나며 情緒變化에 영향을 받는다. 이 중에 胸脇과 乳房 등 肝經이 지나가는 부위의 痛症은 肝의 疎泄이 원활하지 못할 때 자주 나타나며 특히 情緒의 영향을 많이 받는다. 氣滯證에는 주로 行氣消滯하는 治法을 행하며, 그 常用 本草는 柴胡, 枳殼, 香附子, 木香, 陳皮, 烏藥, 青皮 등이다. 『臨証指南醫案·鬱』³¹⁾에서는 “鬱則氣滯, 氣滯或在形軀或在臟腑, 必有不舒之現症. 蓋氣本無形, 鬱則氣聚, 聚則氣似有形而無實質, 筋脈不舒”라 하여 氣滯의 원인으로 鬱을 지적하였고, “氣鬱不舒 木不條達”이라 하여 肝의 疎泄기능과 肝氣鬱結의 관계를 설명하고, “悞鬱動肝致病”이라 하여 鬱이 肝病을 일으킨다고

하였다.

스트레스와 monoamines의 함량 변화에 대한 韓醫學的 실험연구는 실험체에 寒冷·高溫, 遊泳, 拘束, 電氣刺戟, 騒音 등 物理的 스트레스를 가하여 腦內 또는 血中の monoamines의 함량 변화를 보고한 것이 있다. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 16, 17, 18, 34)

이 중 특히 拘束스트레스를 받은 실험체에 대하여 韓藥方劑가 monoamines의 변화를 보고한 실험 연구를 살펴보면, 車 등³⁾은 補血安神湯이 腦內 NE, DA, 5-HT를 감소시키는 것을 관찰하였고, 洪⁴⁾은 滋陰健脾湯이 海馬內에서 NE, epinephrine, DA가 감소하는 것을 관찰하였고, 金⁵⁾은 清腦湯이 前頭 大腦皮質에서 NE와 DA를 감소하고, 視床下部內에서는 NE를 감소하고, 線條體內에서 NE, DA와 5-HT 함량을, 海馬內에서는 NE, epinephrine, DA를 감소하는 것을 보고하였고, 宋 등⁸⁾은 養心湯이 前頭 大腦皮質, 視床下部內, 線條體內, 海馬內에서 NE를 감소하는 것을 보고하였고, 趙¹¹⁾는 二神交濟丹이 前頭 大腦皮質에서 NE를 감소하고, 視床下部內에서는 NE와 5-HT를 감소하고, 線條體內에서 DA와 5-HT 함량을, 海馬內에서는 5-HT를 감소하는 것을 보고하였고, 姜¹⁷⁾은 滋陰健脾湯이 혈중의 NE와 epinephrine 함량을 감소하는 것을 관찰하였고, 趙 등¹⁸⁾은 六鬱湯이 혈중의 NE와 epinephrine, DA 함량을 감소하는 것을 보고하였다.

本 實驗에서는 肝氣鬱結을 해소하는 대표적인 약물인 柴胡를 중심으로 구성된 柴胡疎肝散과 柴胡抑肝湯을 사용하였다.

柴胡疎肝散은 1534년경 明代 薛夢齡이 創方한 것으로 肝經受邪로 인한 左脇痛을 治療하기 위한 것이었으며, 이후 張景岳(1624

년)에 의해 내용과 炮制가 약간 바뀌게 되었는데 근대의 많은 醫家들 서적에는 張景岳의 처방이 인용되고 있다. 張景岳의 柴胡疎肝散은 四逆散에 香附子, 川芎, 陳皮(醋炒)를 加하고 枳實을 枳殼(麩炒)으로 바꾸어 利氣活血하는 효능이 강해 肝氣鬱結로 인한 胸脇痛, 腹痛, 腹部膨滿感, 月經痛, 寒熱往來 등 氣滯가 심한 증후를 主治한다. 치료 기전은 肝氣를 條達시켜 血脈이 暢通되고, 榮衛가 조화를 이루게 되면 痛症과 寒熱이 소멸하는 것이다. 柴胡疎肝散의 주요 약물의 性味와 效能을 살펴보면 柴胡는 苦微寒 和 解退熱 疏肝解鬱 升舉陽氣하는 효능이 있고, 川芎은 辛溫 活血行氣 祛風止痛하고, 芍藥은 苦酸微寒 養血柔肝 緩中止痛 斂陰收汗하며, 枳殼은 苦辛涼 破氣 行痰 消積, 香附子是 辛微苦甘平 理氣解鬱 止痛調經한다.^{14, 20, 21)}

柴胡抑肝湯은 《醫學入門·婦人玉尺》에 실린 것으로 四逆散에서 枳實을 陳皮로 바꾸고 越鞠丸과 몇 가지 약물이 합한 것이다. 主治症은 婦女가 獨陰無陽하여 肝氣가 鬱結되어 熱이 되고, 熱이 攻心하여 나타나는 面赤心煩, 寒熱往來, 自汗, 經閉 등이다. 주요 약물의 性味와 效能을 살펴보면 柴胡는 苦微寒 和 解退熱 疏肝解鬱 升舉陽氣하며, 赤芍藥은 苦微寒 清熱涼血 散瘀止痛하며, 牡丹皮는 苦辛微寒 清熱涼血 活血散瘀하고, 地骨皮는 甘寒 涼血除蒸 清肺降火하고, 香附子是 辛微苦甘平 理氣解鬱 止痛調經, 蒼朮은 辛苦溫 燥濕健脾 祛風散寒 明目하고, 梔子是 苦寒 清熱 瀉火 涼血하며,, 川芎은 辛溫 活血行氣 祛風止痛 하고, 生地黃은 甘苦寒 清熱生津 涼血止血한다.^{20, 21)}

拘束스트레스를 가했을 때 腦內 단가아민들의 함량 변화에 미치는 영향은 DA 경우

는 모두 對照群보다 유의성 있는 억제 효과를 나타냈으며($P < 0.05$, Fig. 1), NE 경우 對照群에 비하여 두 약물投與群에서 모두 감소하는 경향을 나타냈으나 유의성 있게 나타난 것은 柴胡抑肝湯이었고($P < 0.05$, Fig. 2), DOPAC에서는 별다른 효과가 나타나지 않았다.(Fig. 3) 5-HT에서도 DOPAC과 마찬가지로 억제 효과를 나타내지 못했으나(Fig. 4), 5-HIAA에서는 對照群보다 柴胡疎肝散 投與群과 柴胡抑肝湯 投與群 모두에서 유의성 있게 억제하는 결과가 나타났다.($P < 0.05$, 0.01, Fig. 5)

이상 결과를 살펴보면 본 실험에서 拘束 스트레스는 DA의 함량에 가장 큰 영향을 미치고, 柴胡疎肝散은 DA와 5-HIAA의 함량에 유의성 있게 억제하는 결과를 나타내었고, 柴胡抑肝湯은 NE와 DA, 5-HIAA에서 對照群보다 유의성 있게 억제하는 결과를 나타내었다.

그러므로 柴胡抑肝湯의 항스트레스 효과는 주로 NE와 DA와 관련하여 나타나는 것으로 간주되며 그 정확한 기전은 추후 보완 실험이 요구된다.

V. 결 론

柴胡疎肝散과 柴胡抑肝湯의 항 Stress 효과를 살펴기 위해 拘束스트레스를 가한 생쥐의 시상하부내 단가아민 함량변화를 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 視床下部에서 DA 함량을 측정한 결과, 구속 stress를 가했을 때 DA의 함량이 正常群보다 유의성 있게 증가하였고, 柴胡疎肝散과 柴胡抑肝湯은 모두 증가된 DA함량은 유의성 있게 억제하였다.
2. 視床下部에서 NE의 함량을 측정한 결과, 구속 stress를 가했을 때 NE 함량이 正常群에 비하여 증가하는 경향을 보였으며, 柴胡抑肝湯 投與群에서 유의성 있는 억제효과가 나타났다.
3. 視床下部의 DOPAC 함량에 대해서는 유의성 있는 변화가 관찰되지 않았다.
4. 視床下部의 serotonin(5-HT) 함량에 대해서는 유의성 있는 변화가 관찰되지 않았다.
5. 視床下部에서 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) 함량을 측정한 결과, 柴胡疎肝散 投與群과 柴胡抑肝湯 投與群 모두 유의성 있는 결과를 나타내었다.

이상 실험 결과로 보아 柴胡疎肝散과 柴胡抑肝湯은 모두 視床下部内の DA, NE 함량 조절을 통해 항 stress 효과가 있는 것으로 사료된다.

1. 視床下部에서 DA 함량을 측정한 결과, 구속 stress를 가했을 때 DA의 함량이 正常群보다 유의성 있게 증가하였고, 柴胡疎肝散과 柴胡抑肝湯은 모두 증가된

참 고 문 헌

1. 백인호 : Stress에 따른 生物學的 反應, 漢陽大學校 精神健康研究, 10:pp.51-64, 1991
2. 楊秉煥, 스트레스와 精神神經內分泌學. 漢陽大學校 精神健康研究, 3:pp.81-89, 1985
3. 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
4. 洪大成 : 滋陰健脾湯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
5. 金點洙 : 清腦湯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
6. 朴炯瑄 : 六鬱湯이 拘束스트레스 생쥐의 체중, 장기중량 및 腦內Catecholamine 含量에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院, 1994
7. 柳在奎, 黃義完 : 歸脾湯과 Ascorbic Acid가 熱 및 游泳 Stress Guinea Pig의 腦 Catecholamine 含量에 미치는 影響, 동의신경정신과 학회지, 6(1): pp.41-49, 1995
8. 宋必正, 鄭大奎 : 養心湯 및 養心湯加柿葉이 拘束스트레스 흰쥐의 腦部位別 Catecholamine 含量에 미치는 影響, 동의신경정신과 학회지, 8(1):pp.49-68, 1997
9. 李政祐, 鄭大奎 : 逍遙散과 清肝逍遙散이 스트레스 생쥐의 腦部位別 Monoamines 含量에 미치는 影響, 동의신경정신과 학회지, 9(1):pp.1-18, 1998
10. 金成浩 : 安心溫膽湯과 加味溫膽湯이 寒冷·游泳 스트레스 생쥐의 Monoamines 含量에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院, 2000
11. 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
12. 李東鎭, 金知赫, 黃義完 : 補血安神湯 加味補血安神湯의 抗stress 효과에 관한 실험적 연구, 동의신경정신과 학회지, 4(1):pp.77-97, 1993
13. 金正진 : 生理學, 고문사, 서울, 1994, p.67
14. 鄭然秀, 文九, 文右哉 : 柴胡疎肝散이 水泳 스트레스 負荷 後 血液變化에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院, 3(1): pp.115-130, 1993
15. 金斗煥 : 歸脾溫膽湯의 抗스트레스 효과에 대한 實驗的 研究, 慶熙韓醫大 論文集, 9:pp.523-538, 1986
16. 具炳壽 : 木香順氣散의 抗Stress 효과에 관한 實驗的 研究, 慶熙韓醫大 論文集, 13:171-187, 1990
17. 姜賢根 : 滋陰健脾湯이 拘束스트레스 생쥐의 胃潰瘍 및 血中 Catecholamine 含量에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院, 1992
18. 趙英度 : 六鬱湯이 拘束스트레스 생쥐의 위궤양 및 혈중 Catecholamine 含量에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院, 1992
19. Oliver, G. and Schaefer, E.A.: the physiological effects of the extracts of the suprarenal capsules, J. Physiol 18, p.230, 1985
20. 全國韓醫科大學 本草學教授 共編著 : 本草學, 圖書出版 永林社, 서울, 1991, p.149, 167, 190, 193, 195, 199, 237, 289, 347, 351, 354, 370, 409, 540, 581

21. 裴秉哲 : 標準臨床方劑學, 成輔社, 서울, 1995, pp.118-120
22. 권순주, 정대규, 김연섭 : 少陰人 蘇合香元이 Stress 생쥐의 腦 Serotonin 含量에 미치는 影響, 동의신경정신과 학회지 9:(2), pp.87-95, 1998
23. Selye, H. : The Stress of life, longmans green and co, Toronto, 1958, pp.1-50
24. 신문균 : 신경해부학, 현문사, 서울, 1992, pp.45-46
25. 민성기 : 최신정신의학, 一潮閣, 서울, 1998, pp.18-22, 31-33, 201-202, 238-245, 258-259 p.199, 380
26. Floyd E. Bloom, David J. Kupfer : Psychopharmacology, Newyork, Raven Press, Ltd., 1995, p.1217
27. Francis S. Greenspan, John D. Baxter : Basic & Clinical Endocrinology 4th Edition, Lange Medical Publishers, Connecticut, 1994, p.29, 70, 65, 377, 567
28. Eric R. Kandel, James H. Schwartz, Thomas M. Jessell : Principles of Neural Science 4th Edition, McGraw-Hill Companies, 2000, pp.890-894
29. 崔昇勳 : 韓方病理學, 一中社, 서울, 1997, pp.309-316
30. 許浚 : 原本 東醫寶鑑, 南山堂, 서울, 1994, pp.88-92
31. 葉天士 : 新校本 臨証指南醫案, 新文豐出版公司, 台北, 1980, p.398, 399, 406
32. 李慶雨 : 編注譯解 黃帝內經素問 2권, 麗江出版社, 서울, 1995, pp.426-427
33. 李慶雨 : 編注譯解 黃帝內經素問 1권, 麗江出版社, 서울, 1994, pp.148-159
34. 金知昱 : 補血安神湯이 拘束 스트레스 생쥐의 腦部位別 Catecholamine 含量에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院, 1993
35. Irwin, J.K : Catecholamine, adrenal hormones, and stress, Hospital Practice, 1976, pp.49-55