

# Cold Stress로 유발된 생쥐의 혈중 corticosterone 농도변화에 대한 四君子湯 구성약물의 효능

권용욱, 이태희

경원대학교 한의과대학 방제학교실

## Abstract

### Effect of Each Constituent-Herb of Sagoonja-Tang on the Change of Corticosterone Level induced by Cold Stress in Mice

Kwon, Yong-Uk, Lee, Tae-Hee

Dept. of Formulae pharmacology. College of Oriental Medicine, Kyung Won University

This study aimed to investigate the effects of each constituent-herb of Sagoonja-Tang on the plasma corticosterone level in mice exposed to cold stress.

Sagoonja-Tang is composed of Ginseng Radix, Atractylodis Radix, Poria, and Glycyrrhizae Radix. Each constituent-herb(0.5g/kg, 1.0g/kg) was administered intragastrically to mice 1hr prior to expose to forced cold water swimming(4°C, 3min) before measuring the change of plasma corticosterone level of mice.

#### The results were as follows:

1. At 30 minutes after the cold stress for 3 minutes the most significant increase of

---

교신저자 : 이태희, 경원대학교 한의과대학 방제학교실

Tel : 063-850-6834

E-mail : ophm5418@kyungwon.ac.kr

접수 : 2003/10/17

수정 : 2003/10/24

채택 : 2003/10/31

corticosterone level was shown.

2. Ginseng group(PGR group) didn't show any significant changes.
3. Atractylodis group(AR group) showed significant decrease at 0.5g/kg dose ( $P<0.01$ ). But it didn't show significant changes at 1.0g/kg dose.
4. Poria group(P group) didn't show significant changes. But it showed slightly increase at 1.0g/kg dose.
5. Glycyrrhizae group(GR group) didn't show significant changes.

These data revealed that *Atractylodis macrocephalae* Rhizoma might have the anti-stress effect through the control of plasma corticosterone level and the dose of herbs had a different effect on the plasma corticosterone level in mice exposed to cold stress.

Key Word : Sagoonja-Tang, plasma corticosterone level, cold stress

## I. 서 론

일반적으로 stress 현상은 hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis(HPA axis)의 과도한 활동 및 그로 인한 glucocorticoid의 증가와 관련된다. glucocorticoid는 에너지원이 되는 물질을 이동시키고 catecholamine의 분비를 증가시키며, 심혈관의 긴장을 증가시키고, 면역·성장·생식 등과 같은 즉각적인 생존에 필수적이지 않은 시스템들의 활동을 억제한다.<sup>33)</sup>

정신적 stressor는 대뇌피질을 통해 인식되어 변연계를 통해 시상하부로 전달되고, 신체적 stressor는 뇌간을 통해 역시 시상하부로 전달되는 것으로 알려져 있다.<sup>29)</sup> Stress가 계속되면 시상하부 median eminence에서 corticotropin releasing hormone(CRH)를 방출하고 이는 뇌하수체 전엽을 자극하여 adrenocorticotrophic hormone(ACTH)를 분비시키며 이 ACTH는 부신피질을 자극하여

cortisol(쥐의 경우 corticosterone)을 분비하게 한다. 이렇게 분비된 cortisol은 우선 포도당 신합성에 관여하여 stress에 대항하기 위한 연료를 제공해주는 역할을 하며 이외에도 지방조직으로부터 유리지방산을 이동시키고 단백질을 분해하며 동맥의 혈압을 높이는 등의 작용을 한다. 그러나 cortisol의 분비가 계속 되면 흉선과 임파선으로부터 유리된 임파구가 감소됨으로써 면역기능이 약화되고 따라서 질병을 일으킬 위험을 증대시킨다.<sup>32)</sup>

최근의 stress의 개념은 개인에게 stress가 되는 것이 사건 자체보다 사건에 대한 개인의 주관적 해석에 의해 더 좌우된다는 점이 강조되고 있다.<sup>31)</sup> 즉 같은 사건이나 상황이라 하더라도 이에 대한 반응은 사람마다 다를 수 있다는 것인데 이는 韓醫學에서 질병의 발생이 外的인 조건뿐만 아니라 반드시 體內正氣의 不足이라는 內的 條件이 있어야만 發病하는 것으로 보는 것과 유사하다. 『黃帝內經』에 “邪之所奏 其氣必虛”, “正氣存內 邪不可干”, “邪之所存 皆爲不足”, “風雨寒熱不得虛 邪不能獨傷人”<sup>20, 21)</sup>이라 한 것은 모두 正氣가

內在하여 저항력이 있으면 發病하지 않지만 正氣가 부족하면 질병이 발생하게 된다는 것을 강조한 것이라 할 수 있다.

四君子湯은 대표적인 補氣劑로서, 『太平惠民和劑局方』에 “治榮衛氣虛 臟腑怯弱 心腹脹滿 全不思飲食 腸鳴泄瀉 嘔噦吐逆”<sup>22)</sup>이라하여 최초로 수록된 이후 氣虛諸證을 치료하는 基本方으로 응용되고 있다. 四君子湯을 재료로 한 연구들로는 免疫機能, 筋肉疲勞回復, 血栓, 血壓, 高脂血症, 抗癌, 抗酸化 등 다양한 분야에서의 많은 보고들이 있었으며<sup>8, 10, 12~16)</sup> 특히 姜<sup>1)</sup>은 寒, 熱, 拘束 stress에 대한 四君子湯, 四物湯, 六味地黃湯의 효능에 대한 보고를 한 바 있으나 四君子湯의 구성약물을 각각 분리하여 그 효능을 추적한 보고는 아직 없었다.

또한 韓醫學에서 stress에 관한 연구 논문들을 살펴보면, 특히 catecholamine의 함량변화를 지표로 하는 보고<sup>3, 5~6)</sup>가 대부분을 차지하고 있는데 본 실험에서 측정된 corticosterone은 catecholamine에 비해 그 반감기가 길고 검액추출을 위한 정맥천자와 같은 자극에 대한 반응의 정도가 예민하지 않아 stress의 호르몬 지표가 많이 이용되는 동물 실험에서는 더 유용한 것으로 볼 수 있다.<sup>2)</sup>

이에 본 연구에서는 대표적인 補氣劑인 四君子湯을 구성하는 각각의 약물, 즉 人蔘, 茯苓, 白朮, 甘草들을 분리하여 각 약물들이 cold stress로 유발된 생쥐의 혈중 corticosterone 농도변화에 미치는 효능에 대하여 관찰한 결과 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## II. 실험재료 및 방법

### 1. 실험재료

#### 1) 한약재

실험에 사용된 약재는 경원대학교 한의과대학 방제학 교실에서 엄선하여 구입한 것을 사용하였다. 본 실험에 사용된 四君子湯의 구성약물들은 《方藥合編》에 수록된 것을 기준으로 하였다.

人蔘(Ginseng Radix) ..... 4g  
 白朮(Atractylodis macrocephalae Rhizoma) 4g  
 茯苓(Poria) ..... 4g  
 甘草(Glycyrrhizae Radix) ..... 4g

#### 2) 동물

실험동물은 體重 20~25g의(4~5週齡) ICR계 수컷 생쥐를 명진 동물실험센터에서 분양받아 사용하였으며 사료와 물은 자유로이 섭취할 수 있게 하였고, 12시간을 주기로 밤과 낮의 구분이 되도록 조명을 조정하였으며 실내온도는 22±0.5℃를 유지하였고 한 cage에 6마리의 생쥐를 사육하였다.

#### 3) 시약

Reagent	Company	Country
Methylene Chloride (HPLC Grade)	Mallinckrodt	USA
Ethanol (Absolute Alcohol)	Merck. Co.	Germany
Sulfuric Acid	Duksan Co.	Korea
Corticosterone	Sigma	USA

## 4) 실험기기

Instrument	Company	Country
Spectrofluorometer (SFM 25)	Kontron	Italy
Deep-Freezer (Advantage)	Queue	USA
Centrifuge (Micro 17R)	Hanil	Korea
Rotary Evaporator	Eyela	Japan
Vortex Mixer (Vortex-Genie2)	Fischer	USA

## 2. 방법

## 1) 검액 조제

앞에 열거된 약재 300g을 취하여 환류 냉각기가 부착된 round flask에 넣고 증류수 3000ml를 넣어 약 4시간 동안 100℃에서 가열한 후 여과포로 여과한 여액을 rotary evaporator로 감압 농축한 다음 vacuum dry oven에서 건조하여 檢液으로 사용하였다.

## 2) 실험군 및 검액 투여

생쥐 6마리를 한 군(Group)으로 하여 정상군(Normal), 대조군(Control), 약물투여군으로 구분하였고, 약물투여군은 다시 人蔘(PGR), 白朮(AR), 茯苓(P), 甘草(GR) 군으로 다시 분류하여 대조군에는 생리식염수를, 실험군에는 각 약물을 0.5g/kg, 1.0g/kg 씩 생리식염수에 용해하여 경구투여 하였다. 정상군은 생리식염수만 투여하고 스트레스는 가하지 않았다.

## 3) Cold Stress 부여방법

높이 30cm, 지름 22.5cm 의 둥근 플라스틱 통에 20cm 높이로 4℃의 물을 담은 후 생쥐를 3분간 강제 수영시킴으로써 cold stress를 가하였다.

## 4) 채혈 및 corticosterone 농도 측정

약물은 스트레스 유발 1시간 전에 구강으로 강제 복용시키고 3분 동안 cold stress를 가한 후 retro-orbital venous plexus에서 heparinized capillary tube로 혈액을 채취한다. 채취한 혈액은 4℃상태로 4,000 rpm으로 15분간 원심 분리하여 plasma를 분리하였다. 분리된 plasma중 50 $\mu$ l을 취하여 시험관에 넣고 methylene chloride를 5ml을 가하였다. 그런 다음 시험관을 조심스럽게 흔들어서 10분간 실온에 방치한다. 이것을 다른 시험관에 옮기고 fluorescence reagent 2.5ml을 넣고 vortex mixing하였다. 30분 후 2,000rpm으로 5분간 원심 분리하여 상층을 완전히 제거한 후 excitation 475nm, emission 530nm 상태에서 corticosterone 농도를 측정하였다. 측정된 값은 농도별로 작성된 표준곡선과 비교하여 정량하였으며 fluorescence reagent는 sulfuric acid와 ethanol을 7:3의 비율로 섞어서 사용하였다.

## 5) 통계처리

성적은 Graphpad Prism(USA)으로 Student's t-test를 이용해 감정하였으며, P값이 0.05미만일 때 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

## Ⅲ. 실험 결과

## 1. Cold stress 후 혈중 corticosterone 농도 변화

cold stress를 가하기 전 생쥐의 혈중 corticosterone 농도가 16.57 $\pm$ 2.45ug/dl이던 것이 스트레스를 가한 후 15분이 지난 후에는 45.94 $\pm$ 6.30ug/dl(P<0.001), 30분 후에는

59.29±3.46ug/dl로 최고치를 나타내었으며, 60분 후에는 49.58±5.57ug/dl ( $P<0.001$ ), 120분 후에는 42.73±6.27ug/dl ( $P<0.001$ )를 나타내었다.(Fig. 1)

## 2. 四君子湯의 구성약물 중 茯苓, 白朮 (0.5g/kg) 투여 후 cold stress를 가한 생쥐의 corticosterone 농도 변화

四君子湯의 구성약물 중 茯苓과 白朮을 각각 0.5g/kg씩 투여하고 cold stress를 가하기 전 생쥐의 혈중 corticosterone 농도는 18.45±3.3ug/dl이었고, 3분간의 cold stress를 가한 후 대조군의 농도는 53.5±4.4ug/dl로 유의성있게( $P<0.001$ ) 증가하였다. 약물 투여 후의 농도 변화는 茯苓투여군에서는 44.43±4.8ug/dl로 약간 감소하였으나 유의성은 없었고, 白朮투여군의 경우 30.52±4.5ud/dl로 대조군에 비해 유의성( $P<0.01$ )있는 감소가 나타났다.(Fig. 2)

## 3. 四君子湯의 구성약물 중 人蔘, 甘草 (0.5g/kg) 투여 후 cold stress를 가한 생쥐의 corticosterone 농도 변화

四君子湯의 구성약물 중 人蔘과 甘草를 각각 0.5g/kg씩 투여하고 cold stress를 가하기 전 생쥐의 혈중 corticosterone 농도는 20.02±3.1ug/dl이었고, 3분간의 cold stress를 가한 후 대조군의 농도는 46.40±4.6ug/dl로 유의성있게( $P<0.001$ ) 증가하였다. 약물 투여 후의 농도 변화는 人蔘투여군의 경우 44.80±3.0ug/dl, 甘草투여군의 경우는 38.20±4.8ug/dl로 모두 corticosterone 농도가 대조군에 비해 약간의 감소를 보이고 있으나 유의성은 없었다.(Fig. 3)

## 4. 四君子湯의 구성약물 중 茯苓, 白朮 (1.0g/kg) 투여 후 cold stress를 가한

## 생쥐의 corticosterone 농도 변화

四君子湯의 구성약물 중 茯苓과 白朮을 각각 1.0g/kg씩 투여하고 cold stress를 가하기 전 생쥐의 혈중 corticosterone 농도는 18.43±3.4ug/dl이었고, 3분간의 cold stress를 가한 후 대조군의 농도는 55.08±5.5ug/dl로 유의성있게( $P<0.001$ ) 증가하였다. 약물 투여 후의 농도 변화는 茯苓투여군의 경우 81.88±0.9ug/dl, 白朮투여군의 경우 50.03±4.1ud/dl로 白朮투여군은 대조군과 별 차이가 없었으나 茯苓투여군의 경우 대조군과 비교해 상당히 증가하였다.(Fig. 4)

## 5. 四君子湯의 구성약물 중 人蔘, 甘草 (1.0g/kg) 투여 후 cold stress를 가한 생쥐의 corticosterone 농도 변화

四君子湯의 구성약물 중 人蔘과 甘草를 각각 1.0g/kg씩 투여하고 cold stress를 가하기 전 생쥐의 혈중 corticosterone 농도는 17.32±2.1ug/dl이었고, 3분간의 cold stress를 가한 후 대조군의 농도는 55.92±2.9ug/dl로 유의성있게( $P<0.001$ ) 증가하였다. 약물 투여 후의 농도 변화는 人蔘투여군의 경우 45.93±3.4ug/dl, 甘草투여군의 경우 55.13±4.9ug/dl로 두 약물 모두 대조군에 비해 유의성 있는 변화가 없었다.(Fig. 5)

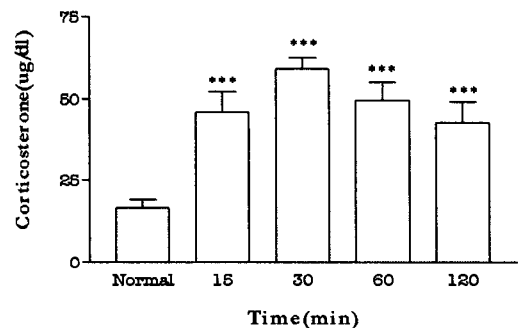


Fig. 1. The Change of Corticosterone Level in Plasma according to Time-course

after Forced Cold Water Swimming Stress(4°C, 3min) (n=6)

\*\*\*: Statistically significant as compared with Normal Group (P<0.001)

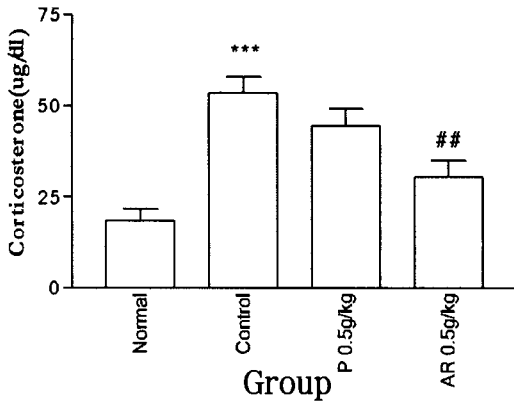


Fig 2. The Effect of Poria, Atractylodis macrocephalae Rhizoma (0.5g/kg) on the Change of Corticosterone Level at 30minutes after Cold Water Swimming Stress(4°C, 3min) (n=6)

Poria, Atractylodis macrocephalae Rhizoma was administered intragastrically 1hr prior to Forced Cold Water Swimming Stress.

\*\*\* : Statistically significant as compared with Normal Group (P<0.001)

## : Statistically significant as compared with Control Group (P<0.01)

Normal Group : treated with no stress and administered normal saline

Control Group : treated with cold water swimming stress for 3 minutes and administered normal saline

P Group : treated with cold water swimming stress for 3 minutes and administered Poria

AR Group : treated with cold water

swimming stress for 3 minutes and administered Atractylodis macrocephalae Rhizoma

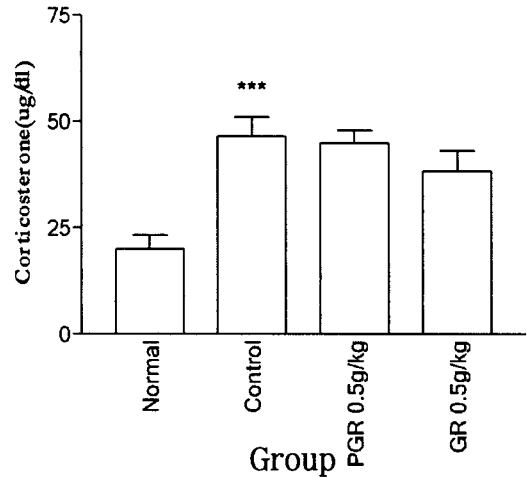


Fig 3. The Effect of Ginseng Radix, Glycyrrhizae Radix (0.5g/kg) on the Change of Corticosterone Level at 30minutes after Cold Water Swimming Stress(4°C, 3min) (n=6)

Ginseng Radix, Glycyrrhizae Radix was administered intragastrically 1hr prior to Forced Cold Water Swimming Stress.

\*\*\* : Statistically significant as compared with Normal Group (P<0.001)

Normal Group : treated with no stress and administered normal saline

Control Group : treated with cold water swimming stress for 3 minutes and administered normal saline

PGR Group : treated with cold water swimming stress for 3 minutes and administered Ginseng Radix

GR Group : treated with cold water swimming stress for 3 minutes and administered Glycyrrhizae Radix

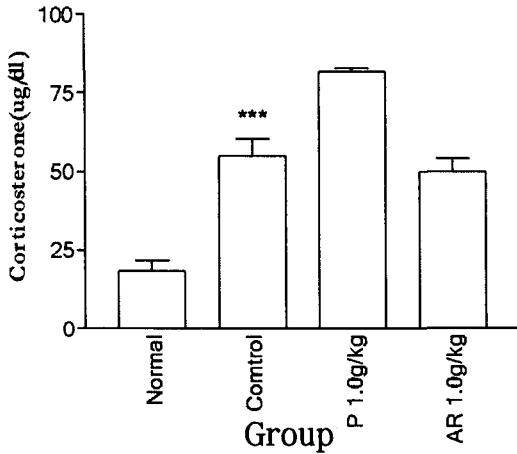


Fig 4. The Effect of Poria, Atractylodis macrocephalae Rhizoma (1.0g/kg) on the Change of Corticosterone Level at 30minutes after Cold Water Swimming Stress(4℃, 3min) (n=6)

Poria, Atractylodis macrocephalae Rhizoma was administered intragastrically 1hr prior to Forced Cold Water Swimming Stress.

\*\*\* : Statistically significant as compared with Normal Group (P<0.001)

Normal Group : treated with no stress and administered normal saline

Control Group : treated with cold water swimming stress for 3 minutes and administered normal saline

P Group : treated with cold water swimming stress for 3 minutes and administered Poria

AR Group : treated with cold water swimming stress for 3 minutes and administered Atractylodis macrocephalae Rhizoma

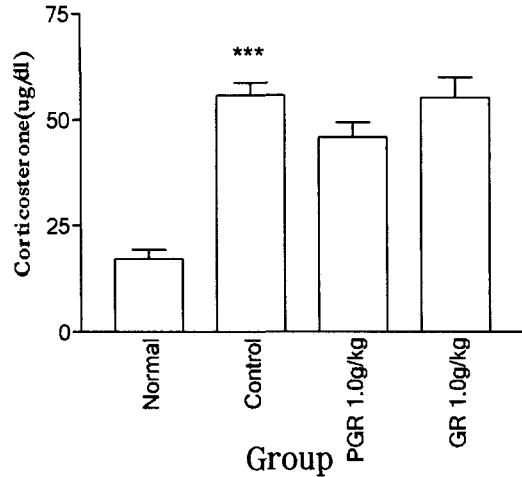


Fig 5. The Effect of Ginseng Radix, Glycyrrhizae Radix (1.0g/kg) on the Change of Corticosterone Level at 30minutes after Cold Water Swimming Stress(4℃, 3min) (n=6)

Ginseng Radix, Glycyrrhizae Radix was administered intragastrically 1hr prior to Forced Cold Water Swimming Stress.

\*\*\* : Statistically significant as compared with Normal Group (P<0.001)

Normal Group : treated with no stress and administered normal saline

Control Group : treated with cold water swimming stress for 3 minutes and administered normal saline

PGR Group : treated with cold water swimming stress for 3 minutes and administered Ginseng Radix

GR Group : treated with cold water swimming stress for 3 minutes and administered Glycyrrhizae Radix

## IV. 고찰

포유동물들에게서 stress와 가장 밀접한 관계에 있는 신경내분비계는 HPA axis이며 이 HPA axis에서 일어나는 stress 반응의 중심은 부신에서의 glucocorticoid의 생성과 분비이다. glucocorticoid는 에너지원이 되는 물질을 이동시키고 catecholamine의 분비를 증가시키며, 심혈관의 긴장을 증가시키고 면역·성장·생식 등과 같은 즉각적인 생존에 필수적이지 않은 시스템들의 활동을 억제한다.<sup>27)</sup>

HPA axis는 복잡한 피드백 기전을 가진 신경내분비 회로이다. 뇌에서 stressor의 자극을 해석하고 최종적으로 뇌하수체에서 통합된 반응이 나오기까지의 활성화 경로들은 현재 정확하게 규명되어 있지는 않으나 ventral lateral medulla와 raphe nucleus에 있는 A1 cell group이나 locus coeruleus, nucleus tractus solitarius 등의 catecholaminergic, serotonergic, 또는 cholinergic brain nuclei로부터의 신경적인 입력과 연관되어 나타난다고 알려져 있다.<sup>28)</sup>

시상하부에 있는 paraventricular nuclei (PVN)의 parvocellular neuron들은 뇌에서의 stress 반응을 통합하는 최종 경로를 대표하는데 이 뉴런들에서 CRH와 arginine vasopressin(AVP)이 분비된다. 신체적, 정신적 stressor에 반응하여 median eminence에서 CRH와 AVP가 분비되어 hypophyseal portal circulation을 통해 뇌하수체 전엽으로 이동한다. 이들은 상승효과를 내며 뇌하수체 전엽의 pro-opiomelanocortin(POMC) producing cell들을 자극하여 ACTH가 분비되도록 유도한다.<sup>33)</sup> ACTH는 39개의 아미노산으로 구성된 펩티드로서 241개의 아미노산으로 구성된 POMC의 한 부분으로서 생산된

다. POMC가 생산된 후 당화반응, 효소에 의한 절단, 인산화, 아미노기 말단 acetyl화, carboxyl기 말단의 amide화 등의 과정을 거치게 되는데, 이러한 과정을 통해 ACTH가 생성된다.<sup>9)</sup> 이렇게 분비된 ACTH는 혈액순환을 통해 부신으로 이동하고 부신피질의 receptor와 작용하여 corticosteroid 합성을 유발하며 따라서 plasma glucocorticoid의 농도를 높인다. 이렇게 해서 glucocorticoid의 농도가 높아지게 되면 신경세포들을 죽이는 등 건강을 해치는 역할을 하게 된다.<sup>33)</sup>

호르몬으로 stress를 평가하는 대표적인 방법으로는 血液 및 尿 중의 epinephrine 및 norepinephrine 등 catecholamine 치를 측정하는 것과 血液 및 尿 중 corticosteroids치를 측정하는 것을 들 수 있는데, 前者는 주로 교감신경계의 영향을, 後者는 주로 HPA axis의 영향을 나타낸다고 할 수 있다. corticosterone은 24시간리듬을 가지고 부신에서 분비되는 corticosteroid hormone으로 stress에 노출되는 상황에서 그 분비가 증가되는 것으로 보고되고 있다.<sup>23, 25, 26)</sup> 또한 HPA axis는 교감신경계만큼 반응이 신속하지 않으며, corticosterone의 반감기는 약 70분으로 catecholamine보다 더 길다. 따라서 stress의 호르몬 지표가 많이 이용되는 동물 실험에서는 corticosterone이 catecholamine보다 반응시간이 더 길면서도 검액추출을 위한 정맥천자와 같은 자극에 대한 반응의 정도가 예민하지 않기 때문에 더 유용하다고 볼 수 있다.<sup>2, 24)</sup>

최근의 stress의 개념은 개인에게 stress가 된다는 것이 사건 자체보다도 사건에 대한 개인의 주관적 해석에 의해 더 좌우된다는 점이 강조되고 있다.<sup>31)</sup> 즉 같은 사건이나 상황이라 하더라도 이에 대한 반응은 사람마다



다를 수 있다는 것인데 이는 韓醫學에서 질병의 발생이 외적인 조건뿐만 아니라 반드시 體內 正氣의 不足이라는 內的 條件이 있어야만 發病하는 것으로 보는 것과 유사하다. 內經에서 “邪之所奏 其氣必虛”, “正氣存內 邪不可干”, “風雨寒熱 不得虛 邪不能獨傷人”<sup>20, 21)</sup> 이라 한 것은 모두 正氣가 內在하여 저항력이 있으면 發病하지 않지만 正氣가 不足하면 疾病이 發生한다는 것, 즉 질병의 발생이 病因 자체뿐만 아니라 病因에 대한 개인의 적응과도 관련된다는 것, 따라서 上記한 stress의 해석과 한의학에서의 발병이 유사함을 나타내주는 것이라 할 수 있다.<sup>7, 18)</sup>

四君子湯은 부족한 正氣를 補하는 基本方으로 宋代의 陣의 『太平惠民和劑局方』에 처음으로 “治榮衛氣虛 臟腑怯弱 心腹脹滿 全不思飲食 腸鳴泄瀉 嘔噦吐逆”<sup>22)</sup>이라 수록된 이래 氣虛證을 치료하는 대표적인 補氣劑로서, 益氣健脾하는 효능이 있어서 脾胃의 氣虛로 面色蒼白, 四肢無力, 食少 혹은 便溏하고, 舌質淡, 苔薄白하며, 脈象은 細緩한 증상을 치료하는 데 사용되었다.<sup>17)</sup>

四君子湯은 人蔘, 白朮, 茯苓, 甘草로 구성되는데 각 약물들의 本草學의 效能을 살펴보면 人蔘이 扶脾養胃 補中益氣 하므로 君藥이 되고, 白朮은 健脾燥濕 扶助運化하므로 臣藥이 되며, 茯苓은 白朮과 함께 健脾滲濕하므로 佐藥이 되고, 甘草는 益氣補中和胃하므로 使藥이 되며 이들을 각각 같은 量으로 合用하면 앞서 말한 四君子湯이 되어 益氣健脾養胃하는 功效가 있는 補氣의 主方이 된다.<sup>19)</sup>

四君子湯을 재료로 한 연구들로는 抗癌, 筋肉疲勞回復, 高脂血症, 血壓, 抗酸化, 免疫機能, 血栓 등 다양한 분야에서의 많은 보고들이 있었으며<sup>8, 10, 12-16)</sup> 특히 姜<sup>1)</sup>은 寒, 熱, 拘束 stress에 대한 四君子湯, 四物湯, 六味地黃湯의 효능에 대한 보고를 한 바 있으나 四君

子湯의 구성약물을 각각 분리하여 그 효능을 추적한 보고는 아직 없었다.

본 실험에서는 補氣劑의 基本方인 四君子湯을 구성하는 각 약물들을 각각 0.5g/kg, 1.0g/kg을 투여하고 4℃ 물에 3분간 游泳을 시켜 cold stress를 가한 후 30분이 경과된 후 corticosterone의 변화를 관찰하였다.

먼저, 0.5g/kg을 투여한 경우, 人蔘, 茯苓, 甘草를 투여한 군에서는 對照群에 비해 의미를 볼 수 없는 약간의 감소를 보였으나 白朮을 투여한 군에서는 對照群에 비하여 유의성 있는 감소가 나타났으며, 1.0g/kg을 투여한 경우는 人蔘, 白朮을 투여한 경우 對照群과 비교해서 유의성을 둘 수 없는 약간의 감소를 보였고 甘草를 투여한 경우는 對照群과 별 차이가 없었으나 茯苓을 투여한 군에서는 對照群에 비하여 오히려 증가하였다.

姜<sup>1)</sup>의 보고에서 四君子湯을 하나의 처방으로 투여했을 경우에는 cold stress에서 유의성 있는 변화가 없었는데 四君子湯을 구성하는 각각의 약물을 개별적으로 투여 관찰한 이번 실험의 경우 白朮을 0.5g/kg 투여한 群에서 유의성 있는 감소를 보이는 결과가 나타났다. 이는 stress에 미치는 개별 本草의 효능과 여러 本草들을 혼합하여 이루는 처방이 나타내는 효능의 사이에 어떤 차이가 있음을 보여주는 예라고 할 수 있는데 이와 같이 方劑와 本草 간의 효능의 변화 또는 차이에 대한 後續연구가 필요하고 사료된다. 또한 白朮은 補脾益氣, 燥濕利水하는 효능이 있어 健胃하여 소화를 돕고, 利尿작용이 강하며, 肝臟의 glycogen의 감소를 방지하는 등의 약리작용이 있는 것으로 알려져 있는데<sup>11)</sup> 이와 같은 효능을 가진 白朮이 cold stress하에서 corticosterone의 농도변화에 어떻게 영향을

미치는가에 대한 계속된 추적연구가 필요하고 생각된다.

茯苓投與群의 경우 0.5g/kg을 투여한 경우에는 유의성은 없었지만 대조군에 비해 약간 감소하는 결과를 보였으나 1.0g/kg을 투여한 경우에는 오히려 corticosterone의 농도를 증가시켰다. 또한 白朮의 경우에도 0.5g/kg 투여한 때와 1.0g/kg 투여했을 때에 서로 다른 결과를 나타내었는데 이는 약물의 투여 용량이 효능의 발현에 상당한 영향을 준다는 것으로 추론할 수 있다. 따라서 이후 약물의 투여 용량에 따른 효능발현의 차이 또는 변화에 대한 연구도 後續되어야 한다고 사료된다.

한편 人蔘의 경우는 기저상태(basal state)에서 人蔘 사포닌(ginseng total saponin)이 血中 corticosterone을 증가시키나 腦室 내 주사 stress 또는 不動 stress 시에는 血中 corticosterone의 증가를 억제시킨다는 보고가 있었으며<sup>4, 30)</sup> 副腎皮質기능을 흥분시켜서 外界로부터의 stress 자극에 대한 生體의 抵抗力을 높인다고 알려져 있으나<sup>11)</sup> 人蔘의 경구 투여를 실시한 본 실험에서는 人蔘이 corticosterone의 농도에 별다른 영향을 미치지 못한 것으로 나타났는데 이에 대한 後續 연구가 필요한 것으로 사료된다.

## V. 결 론

四君子湯을 구성하는 각 약물들의抗 stress 효과를 살피기 위해 cold stress를 가한 생쥐의 혈중 corticosterone 농도 변화를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 3분간 cold stress를 가한 생쥐에게 人蔘 0.5g/kg, 1g/kg을 각각 경구투여한 후

혈중 corticosterone 농도를 측정된 결과, 유의성 있는 변화가 관찰되지 않았다.

2. 3분간 cold stress를 가한 생쥐에게 白朮 0.5g/kg, 1g/kg을 각각 경구투여한 후 혈중 corticosterone 농도를 측정된 결과, 0.5g/kg을 투여했을 때 유의성 있는 감소( $P < 0.01$ )를 나타내었으나 1g/kg을 투여했을 때는 유의성 있는 변화가 관찰되지 않았다.
3. 3분간 cold stress를 가한 생쥐에게 茯苓 0.5g/kg, 1g/kg을 각각 경구투여한 후 혈중 corticosterone 농도를 측정된 결과, 0.5g/kg에서는 유의성 있는 변화가 관찰되지 않았고 1.0g/kg에서는 오히려 증가되는 모습을 보였다.
4. 3분간 cold stress를 가한 생쥐에게 甘草 0.5g/kg, 1g/kg을 각각 경구투여한 후 혈중 corticosterone 농도를 측정된 결과, 유의성 있는 변화가 관찰되지 않았다.

이상과 같은 실험 결과로 볼 때, 사군자탕 구성약물 중 白朮이 cold stress를 가한 생쥐의 혈중 corticosterone 농도변화에 영향을 미친 것으로 나타났으며, 白朮의 항 stress작용에 대한 계속된 연구와 처방과 그 처방을 구성하는 개별 약물의 효능의 차이 또는 변화에 대한 후속 연구 및 약물의 투여 용량에 따른 효능 변화에 대한 후속 연구가 필요하다고 사료된다.

## 참 고 문 헌

1. 강영건 : 寒, 熱, 拘束 스트레스에 대한 四君子湯, 四物湯, 六味地黃湯의 효능, 대한한의학 방제학회지 10(2), 2002.
2. 고경봉 : 스트레스와 정신신체의학, 서울, 일조각, pp.3~21, 47~70, 2002.
3. 구병수 : 木香順氣散의 抗Stress 效果에 관한 實驗的 研究, 慶熙韓醫大論文集, 13:171~187, 1990.
4. 김도훈, 민성길, 손봉기, 이상규, 송동근 : 인삼이 생쥐에서 스트레스시에 혈중 corticosterone 농도에 미치는 영향, 신경정신의학 41(3), pp389~398, 2002.
5. 김성호 : 淸肝逍遙散의 抗스트레스 效果에 관한 實驗的 研究, 東醫神經精神科學會誌, 6(1):61~70, 1995.
6. 김점수 : 淸腦湯이 拘束Stress 생쥐의 腦部位別 Catecholamin 含量에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院, 1993.
7. 김종우 : stress의 韓醫學的 理解, 東醫神經精神科學會誌, 4(1): 19~26, 1993.
8. 김현욱 : 자궁암세포(HeLa)에 대한 四君子湯과 數種 抗癌劑의 併用投與 효과, 又石大學校大學院, 1993.
9. 대한내분비학회 편 : 내분비학, 서울, 고려의학, pp.160~161, 406~409, 1999.
10. 박정현 : 四君子湯 投與가 젓산내성 및 回復率에 미치는 影響에 관한 연구, 尙志大學校大學院, 1997.
11. 이상인, 안덕균, 신민교 편역 : 漢藥臨床應用, 서울, 成輔社, pp.151~152, 309~310, 321, 324, 1998.
12. 이승재 : 四君子湯 · 二陣湯 및 六君子湯이 高脂血症에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1993.
13. 정완우 : 四君子湯이 血壓 및 體溫에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1990.
14. 조수인 : 四君子湯의 抗酸化效果, 東義大學校大學院, 2000.
15. 최윤정 : 四君子湯 및 四物湯이 methotrexate로 유도된 흰 쥐의 免疫機能低下에 미치는 影響, 東國大學校大學院, 1996.
16. 하지용 : 四物湯 및 四君子湯이 Endotoxin으로 유발된 血栓症에 미치는 影響, 慶熙大學校大學院, 1988.
17. 한의과대학 방제학교수 공편저 : 方劑學, 서울, 永林社, p275, 1999.
18. 황의완 : 心身症, 서울, 杏林出版社, pp. 18~24, 36~44, 1985.
19. 南京中醫學院編: 中醫方劑學, 香港, 上海科學技術出版社, p.155, 162, 166, 1964.
20. 楊維傑 : 黃帝內經素問譯解, 서울, 成輔社, p.52, 77, pp.305~306, 1980.
21. 楊維傑 : 黃帝內經靈樞譯解, 서울, 成輔社, p.255, 1980.
22. 陳師文: 太平惠民和劑局方, 서울, 慶熙大學校 韓醫科大學, p.115, 242, 1974.
23. Azpiroz A, Fano E, Garmendia L, Arregi A, Cacho R, Beitia G, Brain PF : Effects of chronic mild stress and imipramine administration, on spleen mononuclear cell proliferative response, serum corticosterone level and brain norepinephrine content in

- male mice, *Psychoneuroendocrinology* 24(1999):345~361, 1998.
24. Baum A, Grunberg N : Measurement of stress hormones, In : *Mwasuring stress*, Ed by Cohen S, Kessler RC, Gordon LU, New York, Oxford Univ. Press, pp.175~192, 1995.
  25. Bramham CR, Southard T, Ahlers ST, Sarvey JM : Acute cold stress leading to elevated corticosterone neither enhances synaptic efficacy nor impairs LTP in the dentate gyrus of freely moving rats, *Brain Research* 789(1998):245~255, 1987.
  26. De Kloet, E.R. : Brain corticosteroid receptor balance and homeostatic control, *Front. Neuroendocrinol.* 12, pp.95~164, 1991.
  27. De Kloet, E.R., Rosenfeld, P., Van Eekelen, A.M., Sutanto, W., Levine, S. : Stress, Glucocorticoids and Development, *Progress in Brain Research* Vol. 73, pp.101~120, 1988.
  28. Gillies, G. Grossman, A. : The CRF's and their control ; Chemistry, physiology and clinical implications, *Clinical Endocrinology and Metabolism* Vol. 14, pp.821~843, 1985.
  - 29 Herman JP, Prewett CM, Cullinan WE : Neuronal Circuit Regulation of the Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical Stress Axis, *Neurobiology*, 10(3&4), pp.371~394, 1996.
  30. Odani T, Ushio Y, Arichi S : The effect of ginsenosides on adrenocorticotropin secretion in primary culture of rat pituitary cells, *Planta Med* 3, pp.177~179, 1986.
  31. Reiser MF : Psychophysiology of stress and its sequelae, In : *Mind, Brain, Body : toward a convergence of psychoanalysis and neurobiology*, Ed by Reiser MF, Basic Books, Inc., pp.161~185, 1984.
  32. Sachar EJ : Hormonal changes in stress and mental illness, In : *Neuroendocrinology*, Ed by Krieger DT, Hughes JC, New York, HP Publishing Co., pp.177~183, 1980.
  33. Vázquez DM : Stress and the Developing Limbic-Hypothalamic-Adrenal axis, *Psychoneuroendocrinology*, Vol. 23, No. 7, pp.663~700, 1998.