

구기자의 항우울효과 및 indoleamine에 미치는 영향

이덕기, 곽동걸, 박선동
동국대학교 한의과대학 방제학교실

Abstract

Antidepressant effect of *Licium chinense* Mill. and its influence on indoleamine and its metabolite of depression model rats

Lee duk ki, Gwak dong gul, Park sun dong
Department of Oriental Medicine Prescription Dongguk University

Depression is very common mental disorder, so many people suffer from it, which makes the treatment of depression important. Many drugs to treat depression were developed and being prescribed. But they have a lot of side effects, so it needs to develop drugs without side effects or with less side effects. Herbal medicines have been used to treat not only physical disorder but also mental disorder and it has been reported that they have less side effects. Therefore, there is the need to discover and use herbal medicine with antidepressant effect.

The purpose of this study was to reseach Antidepressant effect of *Licium chinense* Mill. and its influence on serotonin and its metabolite of depression model rats. We used "forced swimming test(FST)" to know antidepressant effect of *Licium chinense* Mill. and

교신저자 : 박선동

경북 경주시 석장동 707 동국대학교 한의과대학 방제학교실

Tel : 054-770-2654 e-mail : sundong@dongguk.ac.kr

접수 : 2003/10/13 수정 : 2003/10/24 채택 : 2003/10/31

HPLC to check the influence on serotonin and its metabolite(5-HIAA) of *Licium chinense* Mill. after rats' brains were divided into cerebral cortex, striatum, hypothalamus and hippocampus.

The results were obtained as follows :

In the study of antidepressant effect by "forced swimming test(FST)" method, *Licium chinense* Mill. had a significant antidepressant effect.

In the study of influence on serotonin and 5-HIAA by HPLC, *Licium chinense* Mill. mainly increased serotonin and 5-HIAA of cerebral cortex and striatum significantly among 4 parts of rat's brain above-mentioned.

These results suggest that *Licium chinense* Mill. has antidepressant effect that may be related with the increase of serotonin and its metabolite as its mechanism, but more precise experiments will be need to prove their relation.

Key Word : *Licium chinense* Mill., forced swimming test, indoleamine

I. 緒 論

구기자는 가지과 Solanaceae에 속하는 덩굴성 낙엽관목인 구기자나무(*Licium chinense* Mill.; *L. barbarum* L.)의 성숙한 과실이다. 이 약은 betaine, carotene, thiamine, riboflavin, ascorbic acid 등을 함유하고 있으며, 滋補肝腎, 益精明目하는 효능이 있다.¹⁾

우울증이란 어떤 기간 우울하거나 들뜨는 기분의 장애가 주축이 된 일련의 정신 장애를 일컫는 기분장애 중 저조한 기분이 있는 상태를 말하는 것으로 여러 가지 종류의 정신장애 또는 신체장애에서 나타나는 증상을 말한다.²⁾

이러한 우울증을 치료하는데 사용되는 약물요법으로서 서양의학에서는 주로 단가아민의 재흡수를 억제하는 삼환계 항우울제(TCA)와 단가아민의 분해를 억제하는 단가아민산화효소억제제(MAOI) 등이 주로 사용되고 있다. 하지만 항우울제는 여

러 가지 부작용이 나타나는데, 삼환계 항우울제의 투여로 약 5%에서 부작용이 나타나며, 주로 항무스카린성 효과, 중추신경계 부작용, 심장 독작용 및 체위성 저혈압이 나타난다. MAO억제제는 진정작용과 흥분행동 유발을 나타낼 수 있으며, 체위성 저혈압이 자주 나타난다. 세로토닌 선택억제제(SSRI)는 오심, 구토, 두통, 성기능 장애가 나타난다. 모든 항우울제는 간혹 우울상태가 輕躁症 또는 躁症 상태, 아니면 불쾌한 흥분성 조울증으로 이행될 수 있다. 또한 약 10%의 환자에서 정신 착란, 譫妄 및 기억과 집중 장애가 나타난다. 삼환계 항우울제를 투여한 노인환자의 약 10%에서 진전이 나타난다.³⁾ 이러한 부작용들로 인해 새로운 치료법 및 치료약제의 개발이 필요한데, 비교적 부작용이 적은 것으로 알려진 천연물 한약은 새로운 접근법으로 여겨지고 있다.

한의학에서는 우울증을 주로 鬱證과 유사한 개념으로 간주하여 치료에 접근하고 있다. 鬱證이란 억울되고 침울한 정신 상

태로 인해 모든 생리기능이 침체되는 현상으로서 발산시킬 수 없는 욕구불만이나 지속되는 우수, 지나친 사려나 비탄이 원인인 경우가 많고, 기가 한 곳에 맺혀 머물러 있으며 헤어지지 못하는 것, 흔히 七情이鬱結되어 오는 것이다.鬱證의 경과를 보면 초기에 대부분 實證을 보이나 시간이 경과하면 虛證으로 변한다고 했고, 치료에 있어서 우울증을鬱證의 범주에서 肝氣鬱結, 氣鬱化火, 血行鬱滯, 痰氣鬱結, 心陰虧虛 등으로 나누어 辨證施治하고 있다.⁴⁻⁶⁾

저자는 한약을 통한 우울증 치료의 가능성과 유의성을 알고자 하였는데, 한의학에서는 우울증을 주로 氣鬱과 血虛의 관점에서 접근하기 때문에 보혈작용을 가진 구기자의 항우울효과를 알아보하고자 하였다. 먼저 구기자에 대한 실험보고를 검토한 결과 구기자에 대한 실험논문으로 枸杞子が 白鼠(RAT)의 記憶能力 및 妄覺速度에 미치는 影響,⁷⁾ 구기자 추출물이 납중독된 흰쥐의 혈액성분 및 조직의 납 축적에 미치는 영향,⁸⁾ 枸杞子水鉞이 急性膀胱炎 Mouse에 미치는 影響⁹⁾ 등이 있었지만, 구기자의 항우울효과에 관한 실험보고는 아직 없었다.

따라서 저자는 구기자의 항우울효과를 실험적으로 검증하고자 항우울제 개발을 위한 우울증 동물모델들 중에서 현재까지 보고된 모델들 중 가장 편리하고 신뢰성이 있는 모형으로 알려져 있는 강제수영심사법(Forced swimming test: FST)을 채택하여 구기자의 항우울효과를 검증한 바 유의한 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

II. 材料 및 方法

1. 재료

1) 약재

본 실험에 사용한 구기자는 동국대학교 부속 한방병원에서 정선하여 구입하였다.

2) 동물

실험동물은 체중 160~180 g의 웅성 Sprague Dawley계 수컷 rat로 일주일간 사육실 환경에 적응시킨 후 사용하였다. 사육실 온도는 20°C 내외, 습도는 55~60%로 유지하고 light-dark cycle이 12시간 단위로 조절되게 한 후, rat용 고행사료와 물을 제한 없이 공급하였다. 일반적으로 백서를 사용하여 진행되는 강제수영검사는 방법상의 제한점 때문에 각 군당 10마리 이내를 흔히 사용하는데 본 실험에서도 처음 실험 시작 전에는 각 군 10마리를 임의로 배정하였으나 일반 사육 상태에서 움직임이 적고 발육상황이 떨어지는 rat은 일주일간의 관찰 후 제외시켰으며, 강제수영에서도 비정상적이고 상동적인 행동을 보이거나, 수영능력이 현저히 떨어지는 rat도 제외시켜 각 군은 8~10마리였다.

3) 시약

1-octane sulfate, ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), sodium phosphate, Methanol, 5-hydroxytryptamine creatinine sulfate complex(5-HT), 5-hydroxy-3-indole acetic acid (5-HIAA), dihydrobenzylamine(DHBA), Imipramine등은 SIGMA사, HPLC용 Water, Methanol등은 Merck사에서 구입하였으며, 그 외 실험에 사용한 모든 시약들은 시중

에서 특급품을 구입하여 사용하였다.

2. 방법

1) 추출액의 제조

구기자 200g에 3배량의 80% MeOH을 가한 다음 48시간 동안 추출하고, 이 과정을 2회 반복하여 여과한 후 rotary evaporator로 감압 농축하고 동결건조하여 53.25g의 분말로 제조하였다

2) 우울증의 동물모형 : 강제수영검사 (forced swimming test 이하 FST)

본 실험에서는 절망행동검사(behavioral despair test)라고도 하는 표준화된 검사법인 FST를 이용하였다. 인간의 질병연구에 대한 동물모형이 제한점이 있듯이 FST도 일부 논란은 있으나, 약물개발시의 항우울 효과를 검색하는 기본적인 실험으로 알려져 있다. FST의 과정은 최초의 제안자인 Porsolt 등의 방법을 따라서 시행하였다. 이 실험은 높이 40 cm, 지름 18 cm의 투명한 아크릴원통형 수조에 25 °C의 물에 백서의 꼬리가 바닥에 닿지 않을 정도의 물 높이에 강제로 빠뜨린 다음 15분간 있게 하였다. 처음 수분간은 이를 벗어나기 위해 백서가 심한 저항을 보이거나, 시간이 흐를수록 점점 부동자세를 보이는 시간이 늘어나며, 마지막 수분간은 거의 부동상태로 몸을 유지한다. 전형적인 부동상태란 백서가 얼굴의 일부분만 수면 위로 드러낸 채 몸의 균형을 유지하기 위하여 약간의 움직임만을 나타낼 뿐 물 위에 떠 있는 상태이다. 강제수영이 끝난 백서는 몸의 물기를 닦아준 다음 37°C 건조기에 30분간 말리게 한 후 다시 사육상자로 돌려보냈다. 일차 강제수영 후 이차 강제 수영은

일주일 후의 같은 시간에 시행하였다. 본 연구에서 이차 강제수영은 일차 강제수영과 같은 조건에서 5분간만 수조에 있게 하였고 이 기간 중의 총 부동시간을 측정하였다. 이차 시행시 백서는 학습된 절망(learned helplessness)의 결과 대부분이 일차 시행시보다 더 많은 시간동안 부동상태를 보이게 된다. 강제수영모델에서 우울증의 증상지표로 간주되는 부동상태의 증가는 항우울제들의 처치에 의해 다시 감소되기 때문에 이러한 부동상태의 감소가 항우울제들의 작용과 관련이 있을 것으로 생각되어지고 있다. 부동상태의 계측은 이차 시행시의 전 과정을 비디오 촬영을 해 두었다가 부동시간을 측정하여 대조군과 실험군 간의 부동시간을 비교 평가하였다. 비디오 화면분석을 통하여 세 명의 훈련된 평가자가 부동시간을 초시계로 계측하여 평가자간의 평균치를 구해 분석자료로 삼았다.

3) HPLC에 의한 중추신경계 단가아민 및 그 대사산물 측정

(1) 약물의 처치 및 용량

기존 삼환계 항우울제인 Imipramine은 20mg/kg로 복강 내 주사 하였고, 구기자는 500 mg/kg로 경구투여 하였다. FST에 있어서 약물처치 방법은 양성대조군은 복강주사인데 반해 약제 투여군은 경구투여로 인해 같은 조건을 유지하기 위해 1차 강제수영 30분 후 양성 대조군은 Imipramine, 대조군과 구기자군은 주사용 생리식염수를 복강 내 주사하고, 한시간 지난 후에 2차 약제를 경구투여 하였는데 이때 대조군과 양성대조군은 3차 증류수, 구기자군은 구기자를 경구투여 시켰다.

(2) 조직준비

각 실험군의 백서를 마지막 약물처치 24시간 경과 후에 뇌를 적출 한 뒤 microwave를 이용하여 단가아민 대사효소들의 작용을 정지시켰다. 이 후 뇌의 각 부위 즉, cortex, striatum, hypothalamus, hippocampus로 분리해낸 후 각각의 무게를 재고, 내부표준물질인 최종 농도 0.1ng/ μ l의 DHBA가 포함되어 있는 50mM perchloric acid 에 넣고 조직분쇄기로 30초간 균질화 하였다. 이를 원심분리(15,000 rpm, 20 min)한 후 상층액을 채취하여 분석에 사용하였다.

(3) 표준약물

내부표준 약물인 dihydrobenzylamine (DHBA)이 0.1 ng/ μ l 이 포함되어 있는 용액에 표준물질인 serotonin, 5-HIAA를 각각 0.1 ng/ μ l, 0.25 ng/ μ l의 농도로 혼합한 2가지 표준용액을 이용하여 calibration 하였다.

(4) 분석기기 및 분석방법

뇌조직 중의 단가아민 및 그 대사산물을 측정하기 위한 HPLC의 분석조건은 다음과 같다.

Table 2. Condition of HPLC

Item	Condition
Pump	Model CLASS-LC10 (SHIMADZU, Japan)
Detector	Model Electrochemical Detector (SHIMADZU, Japan)
Electrode potential	750 mV
Sensitivity	16nA
Column	C18 (4.6 x 150 mm, Nakalai)
Mobile phase	2.5mM 1-octane sulfate, 10 μ M EDTA in 0.1M sodium phosphate(pH 3.2) / 100% Methanol (17/83)
Flow rate	1.0 ml/min
Sample volume	20 μ l

3. 통계처리

실험결과는 평균과 표준 편차로 표현하고 유의성 검증은 Sigma Plot 2001(Window용 version 7.0)을 이용하여 unpaired *t*-test를 실시하였다.

III. 實驗結果

1. 구기자 장기처치시의 항우울효과
7일간의 약물처치 후 강제수영검사법으로 구기자의 항우울효과를 측정한 결과, 대조군(CON, N=10), imipramine 20mg/kg 처치군 (IMP, N=10), 구기자 500mg/kg 처치군(GGJ, N=10)의 각 군별 부동시간의

mean±SD는 252.3±53.77 초, 114.10±89.44 초, 198.50±37.13 초 순이었다. imipramine 20 mg/kg 처치군(U=19.0, p=0.019)과 구기자 500mg/kg 처치군(U=13.0, p=0.005)은 대조군에 비해 부동시간의 유의한 단축을 보였다(Fig. 1)

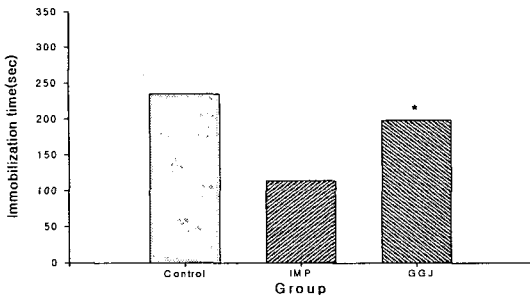


Fig. 1. Effect on the duration of immobility in the forced swimming test in rats after 7-day treatment with normal saline, Imipramine and *gugija*(GGJ). Treatment with 20mg/kg Imipramine(IMP), 500mg/kg *gugija*(GGJ) significantly reduced the duration of immobility. **: p<0.01, *: p<0.05 as compared with control group.

2. 표준액의 Chromatogram

indoleamine의 양을 표준화하기 위해 perchloric acid 용액에 serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid를 각각 0.1ng을 넣어 표준액의 chromatogram을 그린 결과 각각의 retention time은 약 30.2, 10.9분이었다.

3. 대뇌피질(Cerebral cortex)내 세로토닌과 그 대사산물 함량의 변화

대뇌피질(Cerebral cortex)에서 세로토닌과 그 대사산물을 측정된 결과, Imipramine은 세로토닌 2522.56±194.02 µg/g, 5-HIAA

(5-Hydroxyindoleacetic acid) 1292.30± 113.18µg/g 과 같이 2가지 검사항목 모두에서 유의성 있는 증가를 보였다. 구기자는 5-HIAA (5-Hydroxyindoleacetic acid) 1218.40±13.07 µg/g 에서만 유의성 있는 증가를 보였다(Fig. 3).

4. 선조체 내의 세로토닌과 그 대사산물 함량의 변화

선조체(Striatum)에서 세로토닌과 그 대사산물을 측정된 결과, Imipramine은 5-HIAA(5-Hydroxyindoleacetic acid)에서 1367.59± 109.71 µg/g 으로 유의성 있는 증가를 보였다. 구기자는 유의성 있는 항목이 없었다(Fig. 3).

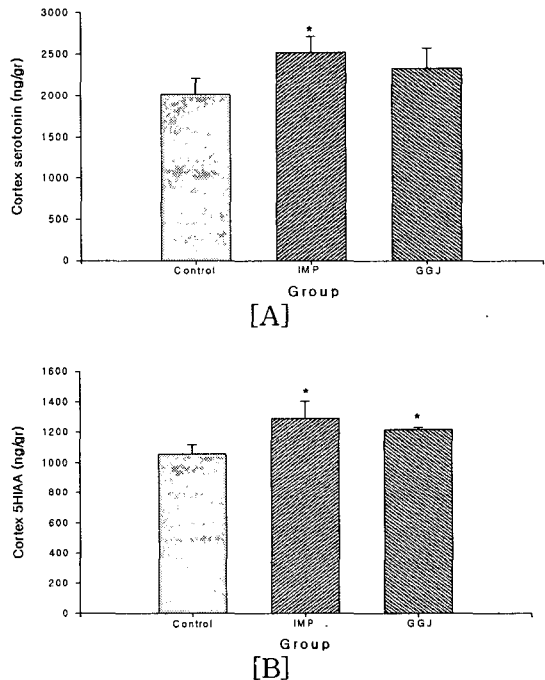


Fig. 3. Changes of the indoleamine contents in frontal cerebral cortex of depression model rats induced by the forced swimming after 7-days' treatment with 500mg/kg normal saline(Control), 20mg/kg

imipramine(IMP) and 500mg/kg *gugija*(GGJ), which were acquired by HPLC.

[A] serotonin

[B] 5HIAA

** : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$ as compared with control group.

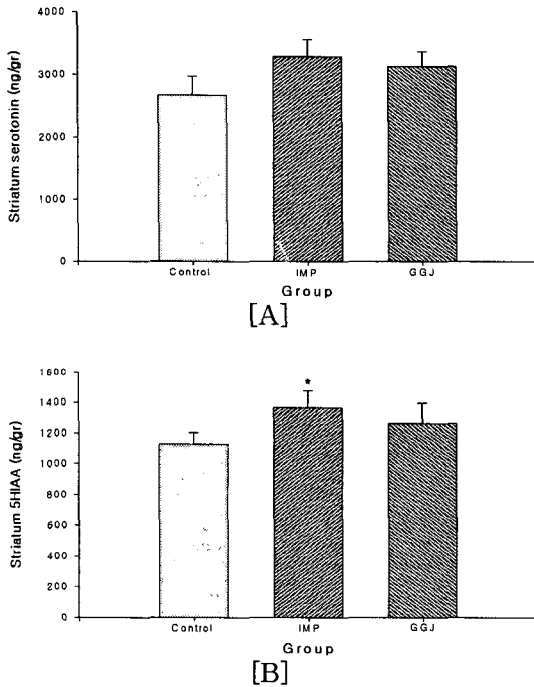


Fig. 4. Changes of the indoleamine contents in striatum of depression model rats induced by the forced swimming after 7-days' treatment with 500mg/kg normal saline(Control), 20mg/kg imipramine (IMP) and 500mg/kg *gugija*(GGJ), which were acquired by HPLC.

[A] serotonin

[B] 5HIAA

** : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$ as compared with control group.

5. 시상하부내의 세로토닌과 그 대사산물 함량의 변화

시상하부(Hypothalamus)에서 세로토닌과 그 대사산물을 측정 한 결과, Imipramine은 세로토닌 $1729.76 \pm 54.34 \mu\text{g/g}$, 5-HIAA (5-Hydroxyindoleacetic acid) $520.16 \pm 27.15 \mu\text{g/g}$ 과 같이 2가지 검사항목 모두에서 유의성 있는 증가를 보였다. 구기자는 세로토닌 $1578.75 \pm 149.82 \mu\text{g/g}$, 5-HIAA (5-Hydroxyindoleacetic acid) $432.93 \pm 65.58 \mu\text{g/g}$ 으로 2가지 항목 모두에서 유의성 있는 증가를 보였다(Fig. 4).

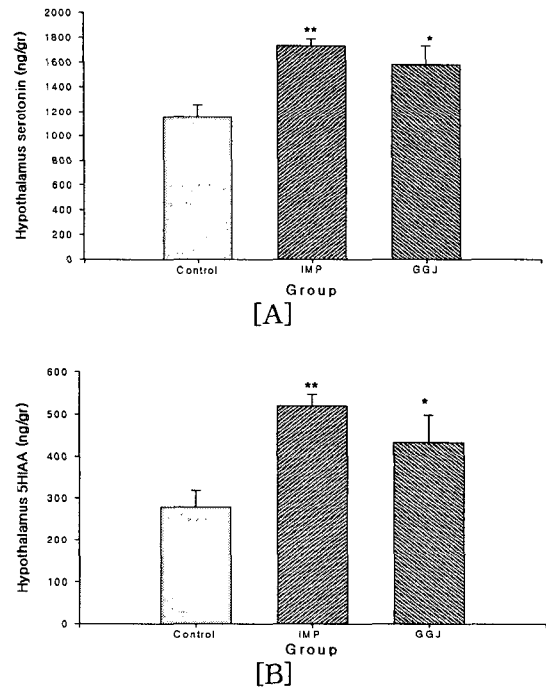


Fig. 5. Changes of the indoleamine contents in hypothalamus of depression model rats induced by the forced swimming after 7-days' treatment with 500mg/kg normal saline (Control), 20mg/kg imipramine(IMP) and 500mg/kg *gugija*(GGJ), which were acquired by HPLC.

[A] serotonin
 [B] 5HIAA
 **: p<0.01, *: p<0.05 as compared with control group.

[A] serotonin
 [B] 5HIAA
 **: p<0.01, *: p<0.05 as compared with control group.

6. 해마내의 세로토닌과 그 대사산물 함량의 변화

해마(Hippocampus)에서 세로토닌과 그 대사산물을 측정 한 결과, Imipramine은 세로토닌 1462.74±89.39 µg/g, 5-HIAA(5-Hydroxy-indoleacetic acid) 915.57± 26.09µg/g 으로 2가지 검사항목에서 유의성 있는 증가를 보였지만, 구기자는 유의성있는 항목이 없었다(Fig. 5).

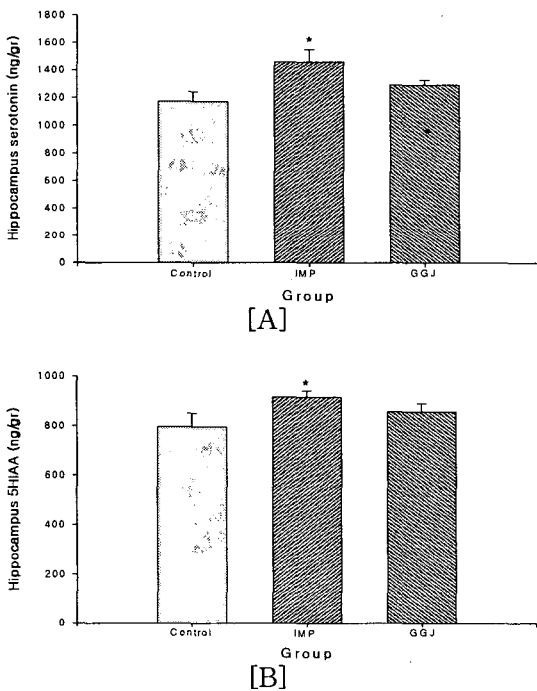


Fig. 6. Changes of the indoleamine contents in hippocampus of depression model rats induced by the forced swimming after 7-days' treatment with 500mg/kg normal saline (Control), 20mg/kg imipramine(IMP) and 500mg/kg gugija(GGJ), which were acquired by HPLC.

IV. 考 察

구기자는 가지과 Solanaceae에 속하는 덩굴성 낙엽관목인 구기자나무(Licium chinense Mill.; L.barbarum L.)의 성숙한 과실이다. 이 약은 betaine, carotene, thiamine, riboflavin, ascorbic acid 등을 함유하고 있으며, 滋補肝腎하는 효능으로 肝腎陰虛의 頭暈, 目眩, 耳聾, 腰膝酸軟, 遺精 등과 陰血有虛의 血虛萎黃, 消渴 등을 치료하고, 潤肺止咳하는 효능으로 肺陰損傷에 의한 陰虛勞嗽를 치료한다. 현대약리 실험에서는 구기자의 면역증강 및 조절작용, 조절기능 촉진작용, 항암작용, 항노화작용, 지질강화 작용과 간기능보호 작용 등을 밝혔다.¹⁴⁾

우울증이란 우울하고 저조된 정신상태가 주축이 되어 일어나는 일련의 정신증상을 말한다. 우울증의 원인으로는 생물학적 원인과 사회심리학적 원인으로 크게 대별되는데, 이 중 생물학적 원인에는 유전적 요인, 체질적 요인, 신경생화학적·생리학적 요인 등이 있으며, 이 중 가장 잘 알려진 이론이 우울증의 단가아민가설이다.¹⁵⁾ 우울증의 단가아민 가설이란 monoamine을 고갈시키는 reserpine과 같은 약물을 우울증 환자에게 투여하면 우울증을 유발한다는 것을 관찰한 뒤 제기된 학설로서 단가아민, 특히 노르에피네프린이나 세로토닌 활성도 감소가 우울증의 발병에 중요한 역할을 한다는 가설이다. 서양의학에서

우울증의 약물요법으로 주로 이용되는 삼환계 항우울제와 monoamine 산화효소억제제의 약리기전을 보면, 삼환계 항우울제(TCA)는 monoamine의 재흡수를 억제하여 시냅스의 monoamine치를 상승시키고, monoamine의 분해를 억제하는 monoamine 산화효소억제제(MAOI)는 monoamine 분해효소를 억제하여 시냅스의 monoamine치를 상승시키는 것으로 알려져 우울증의 단가아민가설은 지지를 받게 되었다. 이 중 세로토닌은 세로토닌의 대사산물인 5-HIAA(5-Hydroxyindole-acetic acid)가 우울증 환자의 뇌척수액에서 감소하였다는 보고와 선택적 세로토닌 재흡수차단제가 우울증 치료에 기여한 지대한 영향으로 우울증과 가장 밀접한 단가아민이 되었다.¹⁶⁻¹⁸⁾

monoamine이란 아미노산의 탈탄소에 의해 생기는 신경전달물질로서 catecholamine(norepinephrine, epinephrine, dopamine)과 serotonin으로 분류되어진다. 이 중 serotonin은 장 점막에서 처음 발견되고 그 후 혈청에서도 분리된 모노아민으로서 중추신경계에도 함유되어 있고 중요한 역할을 한다는 것이 알려져 있다. 세로토닌은 뇌세포에서 자연적으로 생성되는 아미노산인 트립토판(tryptophan)에서 두 단계를 거쳐 만들어진다. 트립토판은 tryptophan hydroxylase에 의해 5-HTP(5-Hydroxytryptophan)라 부르는 중간산물로 변환되고, 다음에는 5-hydroxytryptophan decarboxylase에 의해서 세로토닌(5-HT)으로 변환된다. 세로토닌은 뇌의 송과선과 뇌교의 대봉선핵에서 주로 분포하며, 여기에서 기시하여 시상하부, 대뇌피질, 해마, 편도체, 선조체 등에 경로를

가진다. 세로토닌은 생리적 영역과 정신적 영역에 영향을 미치는 것으로 알려져 있는데, 생리적 영역에서는 심혈관계 조절, 체온 조절, 수면주기 조절, 식욕조절, 통증 민감도 등이 포함되고, 정신적 영역에서는 우울증, 공황장애, 강박신경증, 사회공포증 등이 포함된다.¹⁹⁻²²⁾

한의학에서는 우울증을 주로 鬱證과 유사한 개념으로 간주하여 치료에 접근하고 있다. 鬱이란 억압되고 침울한 정신상태로 인하여 모든 생리기능이 침체되는 현상으로서 발산시킬 수 없는 욕구불만이나 지속되는 우수, 지나친 사려나 비탄 등이 원인이 되는 경우가 많다. 鬱은 기분이 우울하다는 정신적 증상을 나타내게 되므로 의욕 상실, 흥미상실, 침묵, 무기력 등 생기가 없다. 이와 같은 증상들은 우울증의 전형적인 증상 중 우울한 기분, 흥미와 즐거움의 상실, 집중력과 주의력의 감소와 유사하다고 할 수 있다. 분류에 있어서 東醫寶鑑에서는 氣鬱, 血鬱, 食鬱, 痰鬱, 熱鬱, 濕鬱의 六鬱로 나누었고, 한의학 변증분류에서는 鬱證을 肝鬱脾虛, 肝鬱氣滯, 痰迷心竅, 心脾兩虛, 脾腎兩虛 등으로 주로 氣鬱型和 血虛型으로 나누어 辨證施治하고 있다.²³⁻²⁶⁾

저자는 한약 중 우울증에 효과가 있는 약물을 실험적으로 알아보려고 하였는데, 구기자의 보혈작용이 우울증에 일정한 효과가 있을 것으로 생각되었고, 실험적 검증을 위해 우울증 동물모델들 중에서 현재까지 보고된 모델들 중 가장 편리하고 신뢰성이 있는 모형으로 알려져 있는 강제수영심사법(Forced swimming test: FST)을 채택하여 구기자의 항우울효과를 검증하였다. 대조군으로서 사용되는 기존의 항우울

제로서 본 실험에서는 흔히 알려진 삼환계 항우울제(TCA)인 Imipramine을 사용하였다.

또한, 기존의 항우울제 대부분은 뇌의 단가아민을 상승시키는 작용이 있고, 이러한 작용이 항우울작용의 중요한 약리작용으로 간주되기 때문에 항우울효과의 유의성을 보다 깊이 알아보고, 항우울효과의 약리기전에서 세로토닌과의 관련성을 초보적으로 규명하기 위해서 뇌의 각 부위별 세로토닌과 그 대사산물인 5-HIAA(5-Hydroxyindoleacetic acid)를 HPLC로 측정하였다. 단가아민 측정을 위한 뇌부위의 선정은 세로토닌과 대사산물의 측정을 위한 뇌부위의 선정은 우울증 신경회로 및 세로토닌 신경회로로 알려진 대뇌피질-시상-기저핵-변연계를 채택하였다.^{10-11),13)19)}

7일간의 약물처리 후 강제수영검사법으로 구기자의 항우울효과를 측정된 결과, imipramine 20 mg/kg 처치군(U=19.0, p=0.019)과 구기자 500mg/kg 처치군(U=13.0, p=0.005)은 대조군에 비해 부동시간의 유의한 단축을 보였다.

대뇌피질(Cerebral cortex)에서 세로토닌과 그 대사산물을 측정된 결과, Imipramine은 세로토닌, 5-HIAA(5-Hydroxyindoleacetic acid)의 2가지 검사항목 모두에서 유의성 있는 증가를 보였다. 구기자는 5-HIAA(5-Hydroxyindoleacetic acid)에서 1218.40±13.07 µg/g 으로 유의성 있는 증가를 보였다.

선조체(Striatum)에서 세로토닌과 그 대사산물을 측정된 결과, Imipramine은 5-HIAA(5-Hydroxyindoleacetic acid)에서 유의성 있는 증가를 보였다. 구기자는 유의성 있는 항목이 없었다.

시상하부(Hypothalamus)에서 세로토닌과 그 대사산물을 측정된 결과, Imipramine

은 세로토닌, 5-HIAA(5-Hydroxyindoleacetic acid)의 2가지 검사항목 모두에서 유의성 있는 증가를 보였다. 구기자는 세로토닌 1578.75±149.82 µg/g, 5-HIAA(5-Hydroxyindoleacetic acid) 432.93±65.58 µg/g 으로 2가지 항목 모두에서 유의성 있는 증가를 보였다.

해마(Hippocampus)에서 세로토닌과 그 대사산물을 측정된 결과, Imipramine은 세로토닌, 5-HIAA(5-Hydroxyindoleacetic acid)으로 2가지 검사항목에서 유의성 있는 증가를 보였지만, 구기자는 유의성있는 항목이 없었다.

이러한 실험결과를 바탕으로 구기자에는 Imipramine보다 적지만 유의성있는 항우울 효과가 있음을 알 수 있었다. 또한 대뇌피질과 시상하부에서만 세로토닌과 5-HIAA(5-Hydroxyindoleacetic acid)의 유의성 있는 증가를 보이고 선조체와 해마에서는 유의성 있는 결과를 얻을 수 없었기 때문에 구기자는 뇌의 세로토닌과 대사산물의 항상에도 일정한 역할을 하고, 그 부위는 대뇌피질과 시상하부라고 보여진다. 이를 통해 구기자의 항우울효과는 우울증의 주요 증상들 중 주로 대뇌피질영역과 관련된 기억력 및 집중력 장애, 의욕저하, 충동조절 곤란 및 시상하부영역과 관련된 수면장애, 식욕부진, 성욕감소, 내분비계 장애, 면역학적 이상 등의 개선에 도움이 될 것으로 사료되었다. 앞으로 본 연구를 바탕으로 세로토닌의 상승과 항우울효과의 관련성에 대한 구체적인 실험적 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

V. 結 論

구기자의 항우울효과를 알아보기 위해 강제수영심사에 의한 뇌 부위별 대사산물

을 측정 한 바, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 강제수영심사(Forced swimming test: FST)에서 구기자는 유의성 있는 항우울효과를 보였다.
2. 대뇌피질(Cerebral cortex)에서 세로토닌과 5-HIAA를 측정한 결과, Imipramine은 모든 검사항목에서 유의성 있는 증가를 보였고, 구기자는 5-HIAA에서 유의성 있는 증가를 보였다.
3. 시상하부(Hypothalamus)에서 세로토닌과 5-HIAA를 측정한 결과, Imipramine과 구기자는 2가지 항목 모두에서 유의성 있는 증가를 보였다.
4. 선조체(Striatum)와 해마(Hippocampus)에서 세로토닌과 5-HIAA를 측정한 결과, Imipramine은 2가지 항목 모두에서 유의성 있는 증가를 보였지만, 구기자는 유의성 있는 항목이 없었다.

결론적으로 구기자는 강제수영검사에서 유의성 있는 항우울효과를 보였고, 세로토닌과 세로토닌 대사산물인 5-HIAA (5-Hydroxyindoleacetic acid)의 측정에서 대뇌피질과 시상하부에서 유의성 있는 결과를 보였다. 이를 통해 구기자의 부동시간단축에 세로토닌이 일정한 역할을 할 것으로 생각된다.

參攷文獻

1. 강병수 외: 임상배합본초학, 서울, 영림사, pp169, 1994.
2. 李定均 : 精神醫學, 서울, 一潮閣, 1994, pp.212-255, 251-253, 1994.
3. 김정환: 이우주의 약리학강의 4판, 서울, 의학문화사, pp200-205, 2001.
4. 왕현명: 중의내과변증학, 북경, 인민위생출판사, pp460-467, 470-485, 1984.
5. 주경생: 중서의임상정신병학, 북경, 중국중의약출판사, pp289-294, 1998.
6. 차윤주: 우울증 모델 흰쥐에 대한 귀비온담탕의 실험적 연구, 동의신경정신과학회지 12(2), pp53-68, 2001.
7. 李鎭宇: 枸杞子가 白鼠(RAT)의 記憶能力 및 妄覺速度에 미치는 影響, 서울, 慶熙大學校, 2001.
8. 李善益: 구기자 추출물이 납중독된 흰쥐의 혈액성분 및 조직의 납 축적에 미치는 영향, 부산, 東亞大學校, 1998.
9. 李京拜: 枸杞子水鉞이 急性脾臟炎 Mouse에 미치는 影響, 이리, 圓光大學校, 1990.
10. Eric J et al: Neurobiology of depression, Neuron 2002;34:13-25.
11. 이상경 외: 에타베린의 항우울효과, 대한정신약물학회지 2001;12(1):49-63.
12. 신경호: 우울증의 실험모델과 항우울제의 선별, 대한정신약물학회지 2000;11(4):291-301.
13. 성호경 외: 생리학, 서울, 의학문화사, pp419-421, 1997.
14. 김호철: 한약약리학, 서울, 집문당 pp479-481.2001.
15. 이형영: 정신의학(각론), 광주, 전남대학교 출판부, pp61-80, 1991.
16. 대한신경정신의학회: 신경정신과학, 서울, 하나의학사, pp361-386, 1998.
17. 남윤영, 전우택: 우울증의 신경생물학적 최신지견, 생화학 뉴스 2002;22(2):169-180.
18. 홍사석: 이우주의 약리학강의 3판, 서울, 의학문화사, pp211-215, 1993.
19. 서유현: 신경전달물질, 서울, 민음사, pp219-244, 1992.
20. 김기석: 뇌, 서울, 성원사, pp97-122, 1996.
21. Jeremy et al: Pharmacogenetics and the serotonin system, European journal of pharmacology 2000;410:pp 165-181.
22. Irwin: The spectrum of behaviors influenced by serotonin, Biol psychiatry 44, pp151-162, 1998.
23. 허준: 정교동의보감, 서울, 한미의학, pp38-58, 2001.
24. 한국한의학연구원: 한의진단명과 진단요건의 표준화연구(Ⅲ), pp454-459, 1997.
25. 강형원 외: 우울증의 한방적 이해에 관한 문헌고찰, 동의신경정신과학회지 2001;12(2):1-15.
26. 黃義完 외: 東醫精神醫學, 서울, 現代醫學書籍社, pp.471-487, 576-582, 608-611, 1987.
27. 임동윤: 약리학, 서울, 신일상사, pp119-125, 2000.