생 약 학 회 지
Kor. J. Pharmacogn.
35(1) : 22 ~ 27 (2004)

Rat에서 Elevated plus-maze를 이용한 황금의 항불안 효과

정지욱 · 안남윤 · 박성환[1] · 오진경 · 오혜림 · 이보경 · 엄애선[2] · 김범수[3] · 김동현[1] · 류종훈*
경희대학교 한약학과, [1]약학과, [2]한양대학교 식품영양학과, [3]네이쳐(주)

The Anxiolytic-like Effects of *Scutellaria baicalensis* Using Elevated Plus-Maze in Rats

Ji Wook Jung, Nam Yoon Ahn, Sung Hwan Park[1], Jin Kyung Oh, Hye Rim Oh, Bo Kyung Lee, Ae Son Om[2], Beom Soo Kim[3], Dong Hyun Kim[1], and Jong Hoon Ryu*

Department of Oriental Pharmaceutical Science, College of Pharmacy, KyungHee University, Seoul 130-701, Korea
[1]Department of Pharmaceutical Science, College of Pharmacy, KyungHee University, Seoul 130-701, Korea
[2]Department of Food and Nutrition, College of Human Ecology, Hanyang University, Seoul 133-791, Korea
[3]Nature Co., LTD., Seoul 134-843, Korea

Abstract – *Scutellaria baicalensis* Georgi is one of most important medicinal herbs in traditional chinese medicine. The object of this study was to determine the effects of the water extracts of *Scutellaria baicalensis* (SB) on the anxiolytic-like activities in the elevated plus-maze (EPM) test. The water extracts of SB (100, 200, or 400 mg/kg) were orally administered to male SD rats for 3 days, and behavioral tests for the anxiolytic activity were performed. SB (100, 200, or 400 mg/kg) significantly increased in time-spent and arm entries into the open arms of the EPM compared with the control group. Futhermore, those anxiolytic-like activities of SB were antagonized by flumazenil (a $GABA_A$ antagonist, 3 mg/kg), but not by pindolol (a $5\text{-}HT_{1A}$ antagonist, 10 mg/kg). SB did not cause myorelaxant effects in the horizontal wire test at any dosage regimen. Therefore, these findings suggest that SB promote the anxiolytic-like activity mediated by GABAergic nervous system in rats.

Keywords – Anxiety, *Scutellaria baicalensis*, Elevated Plus-Maze, Serotonin, GABA

불안(Anxiety)이란 광범위하게 매우 불쾌한, 그리고 막연히 불안한 느낌으로 기본적으로 위험과 위협에 대한 심리적 반응으로서, 무언인가 확실하지 않지만 어떤 큰 위험이 닥칠 것 같은 생각에 압도당해서 마음이 두근거리면서 어찌할 바를 모르는 상태이며, 흔히 가슴이 울렁거리고 호흡곤란, 식은땀 등 자율신경계의 증상을 동반하는 경우가 많다. 이것은 생체가 친숙하지 않은 환경에 적응하고자 할 때 나타나는 가장 기본적인 반응 양상이며 정상인도 위험이나 고통이 예견될 때, 또는 예기치 않은 상황에 직면할 때 불안 현상을 경험하게 된다. 불안, 불면 및 우울증은 현대인의 정신병 중 대부분을 차지한다고 해도 과언이 아닐 만큼 많은 사람들이 이 병 때문에 고통을 받고 있다[1,2].

불안에 대한 치료 약물의 연구는 오래된 약물의 재평가 및 적응증의 확대뿐만 아니라 새로운 약물의 개발, 특히 세로토닌 재흡수 억제제 등의 개발에 관심이 모아지고 있다. 현재 빈용되고 있는 항불안 약물은 benzodiazepine계 약물, 또는 buspirone, hydroxyzine, zolpidem 등이 있다. 그러나 임상적으로 유효한 항불안 약물은 항불안의 효과뿐만 아니라 진정, 금단현상의 유발 등의 부작용 때문에 사용에 신중을 기해야 하는 단점이 있다고 할 수 있다.

한방에서도 불안 및 신경과민에 관한 약리학적 연구가 많이 보고되어 있는데, 특히 산조인(*Zyziphus jujube* Mill.)은 저용량에서는 항불안 효과를 나타내며, 고용량에서는 진정작용을 가진다고 알려져 있다[3,4]. 또한 Kim 등[5]은 elevated plus-maze를 이용하여 천마(*Gastrodia elata* Blume.)의 항불안 효과 및 Benzpdiazepine 수용체 결합반응을 측정하였다.

황금(*Scutellaria baicalensis* Georgi)은 순형과(Labiatae)에 속한 다년생 초본인 황금의 뿌리를 건조한 것으로 민간요법에서 소화기 궤양, 황달, 폐렴 등에 널리 사용되어 왔다. 황금에 대한 약리 작용으로는 항균작용, 항염증작용, 항알러지작용, 해열작용, 진정작용 등이 알려져 있다. Takagi 등[6]

*교신저자(E-mail) : jhryu63@khu.ac.kr
(FAX) : 02-966-3885

은 황금의 수용성 성분에 관한 연구에서 baicalin 외에 새로운 5종의 flavonoid를 분리하여 확인하였고, Takino 등[7]은 주성분인 baicalin외에 7종의 flavonoid를 분리정량하였으며 Choi 등[8]은 baicalin 및 wogonine 등을 분리 동정하였는데 주성분은 baicalin으로 알려져 있다. 또한 황금은 한방에서 주로 황련해독탕, 삼황사심탕, 반하사심탕, 감초사심탕 및 황금탕에 주요 약물로 사용되며, 토혈, 비혈, 불면증, 신경통, 고혈압, 피부소양증, 피부질환, 숙취, 구내염, 혈뇨, 하혈, 변비, 정신불안, 위염, 위하수 및 만성 위장염 등의 치료에도 폭넓게 사용되고 있다.

Tang 등[9]은 황금에서 flavonoid 성분인 baicalin을 분리하여 phentobarbital의 수면 연장효과를 통한 진정 효과를 확인하였다. 그러나 식품의 원료로 사용이 가능한 황금 추출물 그 자체에 대한 연구는 아직까지 미약하다. 따라서 본 연구에서는 황금의 물추출물에 의한 항불안 작용을 elevated plus-maze를 통하여 확인하고 신경 안정효과가 있는 건강기능식품으로서의 개발 가능성을 검토하였다.

재료 및 방법

실험동물 – 실험동물은 7 주령의 웅성 Spague-Dawley Rat을 대한바이오링크 (주) (Chungbuk, Korea) 사에서 공급받아 경희대학교 약학대학의 clean cage에 약 7일간 적응시켜 사용하였으며, 명암주기는 12시간씩 자동적으로 조절되는 환경에서 부드러운 깔짚이 깔린 상자에 5마리씩 사육하였다. 사육실의 온도는 23±2°C로 유지되었고, 습도는 55±10 %로 하였으며, 먹이와 물을 자유롭게 섭취하도록 하였다.

재료 – 황금은 경동시장에서 구입하였고, 본 대학의 육창수 교수로부터 감정을 받아 본 연구실의 표본실에 보관하고 있다 (No. KHOPS-03-020). 원생약의 10배의 증류수를 가하여 환류 냉각장치에서 80 – 100°C로 2시간 추출하였다. 추출이 완료된 다음 Whatman (No. 1) filter paper로 여과하고, 여액을 일정 volume이 될 때까지 감압 농축한 후 동결건조(Eyela, model FD-5N, Japan)하여 실험에 사용하였다 (수득율: 31%).

항불안 효과 측정 – 항불안 효과는 SD 랫드를 이용하여 elevated plus-maze에서 측정하였다. 양성대조군으로는 buspirone (1 mg/kg, i.p)을 실험 1시간 전에 투여하였고, 황금은 100, 200, 400 mg/kg 용량으로 3일 동안 경구 투여하였다. 최종 약물 투여는 실험 시작 1시간 전에 투여가 종료되도록 하였다. 대조군은 생리식염수를 경구 투여하였다. 각 군은 8 – 15마리로 하였다.

약물 투여가 종료된 후 항불안 효과의 측정은 검정색의 아크릴로 제작된 elevated plus-maze를 이용하였다. 이 장치는 바닥에서 50 cm 높이에 설치된 십자형 (+) 미로로서, 4개의 통로 가운데 마주보는 2개 (길이 50 cm, 폭 10 cm)는 개방되어 있고, 크기가 동일한 다른 2개의 통로는 높이 50 cm의 벽으로 둘러싸여 있다. 중심 platform은 가로 10 cm 및 세로 10 cm로 하였고, maze의 중앙부 천장에 비디오카메라를 설치하여 동물의 행동을 기록하였으며 광도는 20 lux로 조정하였다. 실험을 시작할 때 랫드는 maze의 open arm에 머리를 밖으로 향하게 놓은 다음 maze를 자유롭게 탐색하도록 하였다. 행동은 5분간 관찰하였으며, 랫드가 open arm과 closed arm에 머문 시간, 각 arm의 출입 횟수 및 총 이동거리 등을 EthoVision program (Noldus Information Technology, Wageningen, Netherlands)으로 각각 측정하여 항불안 효과를 측정하였다[10,11].

Locomotor Activity 측정 – Locomotor activity는 자가제조된 open field test용 box에서 측정하였다. Open field test용 box는 가로 41.5 cm, 세로 41.5 cm, 높이 43 cm가 되도록 만들었으며, 하나의 box에서 한 마리씩 측정하였다. 황금은 200 mg/kg을 경구 투여하였으며 대조군으로 생리식염수를 동일 용량으로 경구 투여하였다. 각 군은 12마리로 하였으며 Ethovision program (Noldus Information Technology, Wageningen, Netherlands)을 이용하여 총 이동거리 및 rearing을 측정하였다.

Pindolol과 Flumazenil의 길항작용 – 황금의 항불안 효과의 작용 기전을 관찰하기 위해 5-HT_{1A} 수용체의 antagonist인 pindolol과 $GAGA_A$ 수용체의 antagonist인 flumazenil을 사용하여 elevated plus-maze에서 측정하였다. 황금은 200 mg/kg 용량으로 3일 동안 경구 투여하였으며 실험 시작 30분 전에 각각 pindolol (10 mg/kg, i.p.)과 flumazenil (3 mg/kg, i.p.)을 병용 투여하였다. 대조군은 생리식염수를 동일 용량으로 경구 투여하였다. 각 군은 9 – 15마리로 하였다.

Horizontal Wire Test – Horizontal wire test는 SD 랫드를 이용하여 양쪽에 기둥을 설치하고 바닥으로부터 60 cm의 높이로 하여 직경 2 mm의 wire를 길이 40 cm로 하여 수평으로 설치하여 측정하였다. 먼저 랫드의 꼬리를 들어 wire 위에 랫드의 앞발이 wire를 쥐게 한 다음, 꼬리를 아래쪽으로 향하여 놓는다. 실험 측정은 랫드의 앞발을 wire에 쥐게 한 후 적어도 한쪽 뒷발이 wire를 쥐거나, 앞발이 10초 이상 wire에 매달려 있으면 통과로 인정하였다. 대조군 및 황금 투여군을 elevated plus-maze 시험 완료 후, 5분 간격으로 2번의 wire test를 실시하였다[12].

통계처리 – 모든 실험 결과는 one way analysis of variance (ANOVA)를 이용하여 통계 처리하였고, 유의성이 인정될 경우 Student-Newman-Keuls Method를 이용하여 $P < 0.05$ 수준 이하에서 유의성 검정을 실시하였다.

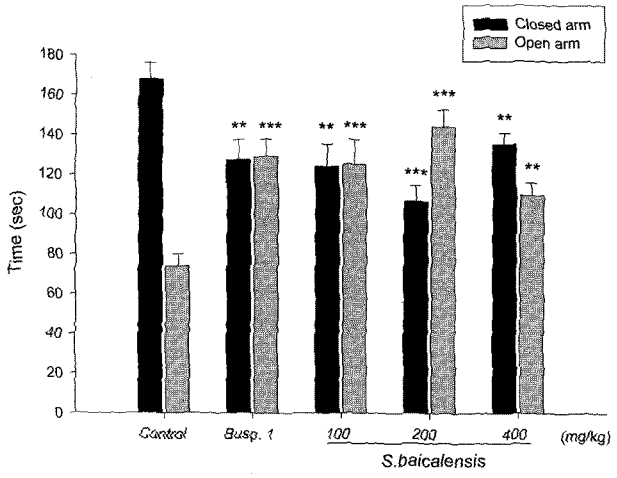

Fig. 1. Effect of the water extract of *Scutellaria baicalensis* Georgi., and buspirone (Busp) on the time spent in the closed arms and open arms of the elevated plus-maze over 5-min test in rats. Each bar represents mean±S.E.M obtained from 8-14 rats. $*P < 0.05$, $**P < 0.01$, $***P < 0.001$ as compared with the control group (one way ANOVA following by Student-Newman-Keuls Method).

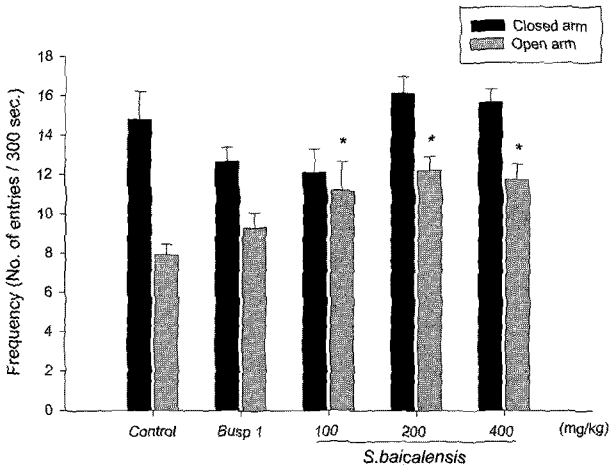

Fig. 2. Effect of the water extract of *Scutellaria baicalensis* Geogi, and buspirone (Busp) on the number of arm entries into the closed arms and open arms of elevated plus-maze over 5-min test in rats. Each bar represents mean±S.E.M obtained from 8-11 rats. $*P < 0.05$ as compared with the control group (one way ANOVA following by Student-Newman-Keuls Method).

결 과

황금의 항불안 효과

각 arm에서 머문 시간 – Elevated plus-maze를 이용한 황금 및 황금대사물의 항불안 효과를 Fig. 1에 나타내었다. Fig. 1에서 알 수 있는 바와 같이, open arm에 머무는 시간이 대조군에서 73.71±6.19초였으며, 양성대조군인 buspirone 투여군에서는 129.12±8.68초로 대조군보다 유의성있게 증가함을 알 수 있었다($P < 0.001$). 황금 100 mg/kg, 200 mg/kg 및 400 mg/kg 투여군에서는 각각 125.04±12.47초($P < 0.001$), 144.08±8.50초($P < 0.001$) 및 109.50±6.36초($P < 0.01$)로 대조군에 비해 유의성있게 증가하였음을 관찰할 수 있었다. 특히 200 mg/kg을 투여한 경우는 오히려 양성 대조군으로 사용한 buspirone 투여군보다 open arm에서 머무는 시간이 더 증가하였다.

Closed arm에서 머문 시간은 대조군에서 167.75±8.16초였고, buspirone 투여군에서는 127.08±10.13초로 유의성있게 감소하였다($P < 0.01$). 황금 투여군에서는 100 mg/kg, 200 mg/kg 및 400 mg/kg 투여군 모두 각각 123.88±11.34초($P < 0.01$), 106.41±7.93초($P < 0.001$) 및 135.26±5.75초($P < 0.01$)로 대조군에 비해 유의성있게 감소하였다.

각 arm으로의 출입횟수 – Fig. 2에서 알 수 있는 바와 같이 closed arm으로의 출입횟수는 대조군, 양성 대조군, 황금 투여군 모두 유의성있는 변화가 없었다. 그러나 open arm으로의 출입횟수가 대조군에서 7.90±0.55회, buspirone 투여군에서는 9.30±0.78회, 황금 100 mg/kg 투여군에서 11.18±1.45회($P < 0.05$), 200 mg/kg 투여군에서 12.20±0.71회($P < 0.05$) 및 400 mg/kg 투여군에서 11.73±0.80회($P < 0.05$)로 대조군에 비하여 모두 유의성있게 증가하는 경향을 관찰할 수 있었다. 즉 양성대조군, 황금 투여군이 전반적으로 open arm에 출입한 횟수가 대조군에 비해 증가하였으며, 황금 200 mg/kg에서 가장 많이 증가하였다.

총 이동거리의 측정 – 약물효과가 단순한 운동성 변화에 의한 것인지 확인하기 위해 elevated plus-maze에서 총 이동거리를 측정하였다. Fig. 3에서 알 수 있듯이 대조군 및 buspirone 1 mg/kg 투여군에서 각각 1519.32±66.20 cm, 1579.22±63.45 cm를 이동하였다. 황금 100 mg/kg 및 200 mg/kg 투여군에서는 각각 1782.66±87.69 cm, 1716,33±87.69 cm를 이동하여 대조군과 유의성 있는 차이를 나타내지 않았지만, 황금 400 mg/kg 투여군에서는 2397.19±41.09 cm($P < 0.001$)로 대조군에 비하여 유의성 있게 증가하였다.

Open Field에서의 Locomotor Activity – 대조군 및 황금 200 gm/kg 투여군의 총 이동거리는 각각 2502.59±60.68 cm, 2614.08±73.33 cm였다. Rearing은 대조군 및 황금 200 mg/kg 투여군에서 각각 58.00±5.13회, 63.09±5.33회로 총 이동거리 및 rearing 횟수에서 대조군 및 황금 투여군에서 유의성 있는 차이를 보이지 않았다(Table I).

Pindolol 및 Flumazenil의 길항작용 – Fig. 4에서 알 수 있는 바와 같이 open arm에 머무는 시간이 대조군에서 84.88±11.59초였으며, pindolol 및 flumazenil 투여군에서는 각각

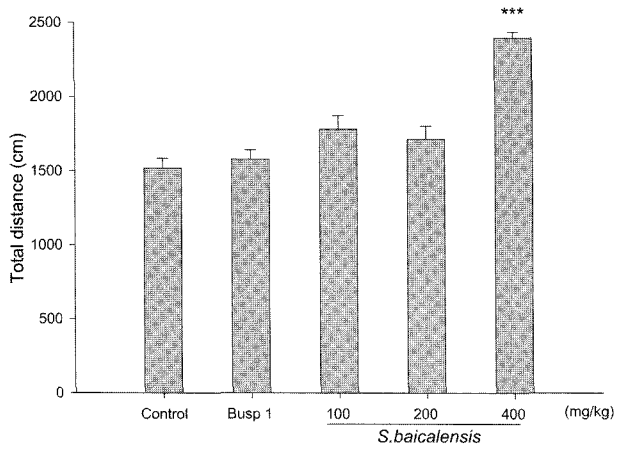

Fig. 3. Effect of the water extract of *Scutellaria baicalensis* Geogi., and buspirone (Busp) on the total distance moved in closed arms and open arms of elevated plus-maze over 5-min test in rats. Each bar represents mean±S.E.M obtained from 9-15 rats. ***$P < 0.001$ as compared with the control group (one way ANOVA following by Student-Newman-Keuls Method).

Table I. Locomotor activity of control, and Scutellaria baicalensis Geogi. (SB) in open field test

	Total movement distance (cm)	Frequency of rearing (No.)
Control	2542.59±60.68	58.00±5.13
SB 200 mg/kg	2614.08±73.33	63.09±5.33

Data are expressed as means±S.E.M. (n=12 per group)

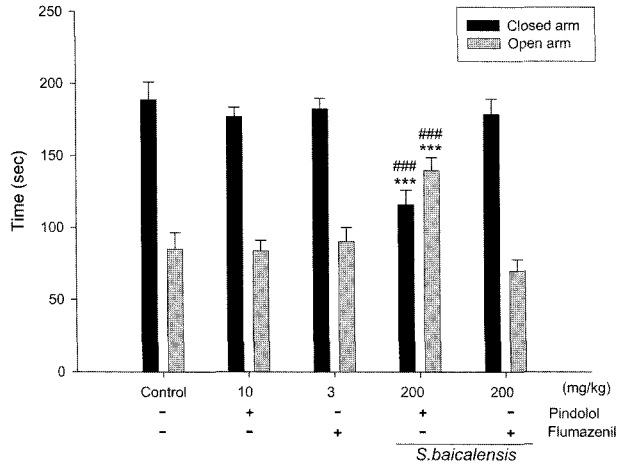

Fig. 4. Effect of the pindolol and flumazenil on the anxiolyticlike activities of water extract of *Scutellaria baicalensis* Georgi. in rats. Pindolol (10 mg/kg, i.p.) and flumazenil (3 mg/kg, i.p.) was administered 30 min before the elevated plus-maze test. Each bar represents mean±S.E.M. obtained from 9-15 rats. ***$P < 0.001$ as compared with the control group ; ###$P < 0.001$ as compared with the pindolol group (one way ANOVA following by Student-Newman-Keuls Method).

83.76±7.29초, 90.22±9.86초로 대조군과 비교하여 유의성있는 변화가 없었다. 그러나 황금과 pindolol의 병용 투여군에서는 139.77±8.98초($P < 0.001$)로 대조군 및 pindolol 투여군에 비해 유의성있게 증가하였지만 황금과 flumazenil의 병용 투여군에서는 69.86±7.86초로 대조군 및 flumazenil 투여군에 비해 유의성 있는 변화가 없음을 알 수 있었다.

Closed arm에서 머문 시간은 대조군에서 188.67±12.27초였고, pindolol 및 flumazenil 투여군에서는 각각 176.95±6.54초, 182.34±7.33초로 대조군과 비교하여 유의성있는 변화가 없었다. 그러나 황금과 pindolol의 병용 투여군에서는 116.01±10.01초($P < 0.001$)로 대조군 및 pindolol 투여군에 비해 유의성 있게 감소하였지만 황금과 flumazenil의 병용 투여군에서는 69.86±7.86초로 대조군 및 flumazenil 투여군에 비해 유의성있는 변화가 없음을 알 수 있었다.

Horizontal Wire Test – 신경안정 또는 항불안 효과를 갖는 약물들의 일반적인 부작용으로 알려져 있는 근육이완작용이 황금에서 관찰되는지 확인하기 위해 실시한 horizontal wire test에서 황금의 투여에 의한 변화를 관찰할 수 없었다 (Fig. 5).

고 찰

Elevated plus-maze를 이용한 본 연구에서 황금 100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg 투여군에서 대조군에 비하여 open arm에서 머무른 시간은 증가하였고, closed arm에서 머무른 시간은 감소하였다. 출입횟수는 closed arm에 출입한 횟수는 변화가 없었으나 open arm에 출입한 횟수는 모두 증가하였다. 총 이동거리 측정에서는 비록 과다 용량인

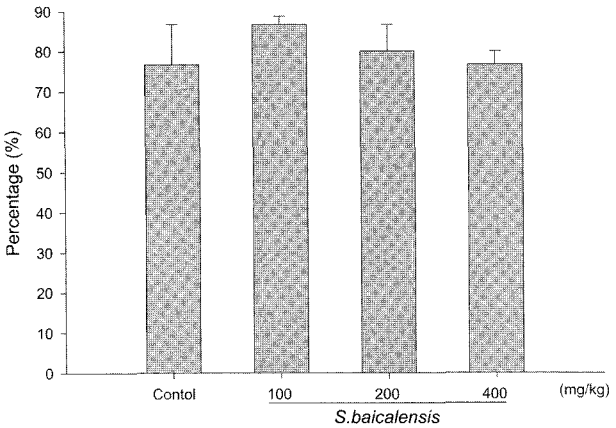

Fig. 5. Performance of rat in the horizontal wire test 1 hr after oral administration of the water extract of *Scutellaria baicalensis* Geogi. Each bar represents mean±S.E.M obtained from 15 rats.

황금 400 mg/kg 투여군에서 대조군에 비하여 증가하였지만, 황금 100 mg/kg 및 200 mg/kg 투여군에서는 대조군에 비하여 변화를 보이지 않았다. Locomotor activity 실험에서도 총 이동거리와 rearing 횟수의 변화가 없었으며, 또한 horizontal wire test에서도 대조군과 약물투여군 사이에 차이를 나타내지 않았다. 이러한 결과는 황금이 근이완 및 행동과다의 부작용이 없으면서 항불안 작용을 가지고 있음을 의미하는 것이라고 할 수 있다.

불안에 대한 모델에는 geller-type이나 vogel-type의 anticonflict tests, hole-board test, social interaction test, elevated plus-maze 등이 있는데 이 중 elevated plus-maze는 흔히 불안 완화제나 불안 유도약물의 효과를 입증할 때 쓰이는 모델로, 좁고 어두운 곳을 선호하는 흰쥐의 특성을 이용한 것이다[13]. 벽이 설치된 closed arm 보다는 벽이 없는 open arm에서 더 많은 불안을 느끼기 때문에 불안이 많은 동물일수록 open arm에 머무는 기간이 짧다. 항불안 약물의 검색은 open arm에서 머문 시간의 연장 및 open arm으로의 진입횟수의 증가로서 평가되는데 이는 closed arm의 진입 회수 및 머문 시간의 감소로 표현된다. 따라서 본 연구에서 elevated plus-maze를 이용한 불안 실험동물 모델에서 황금 투여의 경우 항불안 효과와 일치한다고 할 수 있다. 또한 본 실험에서는 황금의 투여에 의해 locomotor activity가 변화되었는지 확인하기 위해 총 이동거리를 측정한 결과 황금 100 mg/kg 및 200 mg/kg 투여군에서 대조군과 비교시 차이를 보이지 않았다. 비록 황금 400 mg/kg 에서 대조군에 비해 증가하였지만 항불안 효과는 가장 낮았음을 Fig. 1에서 알 수 있듯이 황금 400 mg/kg 투여군에서 총 이동거리의 증가로 인해 항불안 효과를 나타냈다고 볼 수 없음을 알 수 있다. 결론적으로 황금은 locomotor activity 및 근이완작용의 변화없이 항불안 작용을 갖는 것이라고 할 수 있다.

최근 항불안제인 benzodiazepine계 약물의 작용기전은 억제적 신경전달물질인 γ-aminobutyric acid (GABA)의 강화라고 알려져 있다[14]. GABA는 포유류 뇌에서 중요한 억제성 신경전달 물질로 시냅스 후 $GABA_A$ 수용체의 복합체에서 chloride 이온의 시냅스 후 세포(postsynaptic cell)내로의 투과력을 증가시킴으로써 큰 과분극을 일으켜 시냅스전달의 억제를 일으킨다. 중추신경계의 모든 부위에서 벤조디아제핀류는 GABA에 의한 chloride ion의 투과력을 강화하여 간접적으로 GABA 신경전달을 촉진하는 것으로 알려졌다[15] Liao 등[16]은 baicalein과 baicalin의 항불안작용이 GABA 수용체의 길항제인 flumazenil에 의해 억제된다고 보고하고 있다. Fig. 4에서 알 수 있듯이 $5\text{-}HT_{1A}$의 antagonist인 pindolol과 황금추출물의 병용 투여에서 pindolol이 황금의 항불안 효과에 길항작용이 전혀 없었지만, $GABA_A$의 antagonist인 flumazenil과 황금추출물의 병용 투여에서는 flumazenil이 황금의 항불안 효과에 길항작용을 하고 있음을 알 수 있다. 이러한 결과는 황금이 $GABA_A$ 신경계를 경유하여 항불안 작용을 나타내며, $5\text{-}HT_{1A}$ 신경계와는 관련이 없다는 사실을 뒷받침하고 있는 것이다. 본 실험에 양성 대조군으로 사용한 buspirone은 benzodiazepine과는 달리 $5\text{-}HT_{1A}$의 agonist로 작용하여 세로토닌으로 인해 유발되는 신경의 흥분을 차단하여 진정효과를 유발시켜 항불안 작용을 가진다고 보고되어 있다[17]. 그러나 본 연구에서 사용한 buspirone 1 mg/kg 투여에 의해서는 근육이완이나 진정작용 등을 관찰할 수 없었지만, 4 mg/kg 투여에 의해 open arm에 머문 시간의 연장 및 open arm 출입횟수의 증가는 관찰할 수 있었지만 총 이동거리가 약 46% 정도 감소하여 과량 복용으로 과다한 진정효과가 발현된다는 사실을 확인할 수 있었다(data not shown). 그러나 황금 투여에서 총 이동거리 측정 및 horizontal wire test에서 알 수 있듯이 비록 황금의 항불안 작용이 GABA 신경계와 관련이 있다고 생각되어지지만 benzodiazepine 계 약물과는 달리 근육이완이나 과다한 진정효과가 나타나지 않음을 확인할 수 있다.

결론적으로, 본 연구의 결과에서 황금의 물추출물은 locomotor activity 및 근육이완이나 진정 등의 부작용이 없으면서 항불안 작용을 가지는 천연물이라고 생각되며, 신경안정 효과를 갖는 건강기능식품 또는 의약품으로서 개발 가능성이 충분한 천연물질임을 시사하고 있다.

사 사

본 연구는 21세기 프론티어연구개발사업인 자생식물이용기술개발 사업단의 연구지원(PF0320601-00)에 의해 수행되었으며, 이에 감사드립니다. 또한 황금의 감정에 도움을 주신 육창수 교수님께 감사드립니다.

인용문헌

1. Sandford, J. J,. Argyropoulos, S. V., and Nutt. D. J. (2000). The psychobiology of anxiolytic drugs. Part 1: Basic neruobiology. *Pharmacol. Ther.* **88**: 197-212.
2. Argyropoulos, S. V., Sandford, J. J., and Nutt. D. J. (2000). The psychobiology of anxiolytic drug. Part 2: Pharmacological treatment of anxiety. *Pharmacol. Ther.* **88**: 213-227.
3. Peng W.H., Hsieh M.T., Lee Y.S., Lin Y.C., and Liao J. (2000). Anxiolytic effect of seed of *Zyziphus jujube* in mouse of anxiety. *J. Ethnopharmacol.*, **72**(3): 435-441.
4. S. X. Wu, J. X. Zhang, T. Xu, L. F. Li, S. Y. Zhao, and M.

Y. Lan. (1993). Effects of seeds, leaves and fruits of *Ziziphus spinosa* and jujuboside A on central nervous system function. *China Journal of Chinese Materia Medica*, **18**: 685-687, 703-704.

5. Kim Y.H, Choi H.C, Sohn U.D, Lee K.Y, Kim W.J, Park H.B., and Ha J.H. (1996). Anxiolytic action of *Gastrodia elata* Blume. *J. Korean Society of Biological Therapies in Psychiatry.*, **2**(2): 108-114.
6. Takagi. S., Yamaki, M., and Imoto, K. (1980). Studies on the water-soluble constituents of roots of *Scutellaria baicalensis*, *Yakugaku Zasshi*, **100**(12): 1220-1224.
7. Takino, Y., Miyahara, T., and Arichi, E. (1987). Determinationof some flavonoids in *Scutellariae radix* by HPLC. *Chem. Pharm. Bull.*, **35**(8): 3494-3497.
8. Choi, K. J., Ko, S. R., and Yang, J. W. (1990). Identification of index components of Scutellariae Radix and quantitative determination of baicalin from crude drug preparation. *Kor. J. Pharmacogn.*, **21**(2): 158-162.
9. 국가중의약관리국 중화본초 편위회(1996). 중화본초. 상해과학기술출판사, 1688.
10. Handley, S. R. and Tricklebank, M. D. (1995). Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of 'fear'-motivated behaviour. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* **327**: 1-5.
11. Pellow, S., Chopin, P., File, S. E., and Briley, M. (1985). Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J. Neurosci. Methods.* **14**: 149-167.
12. Bonetti E. P., Pieri, L. Cumin, R., Schaffner, R., Pieri, M., Gamzu, E. R., Muller, R. K. M., and Haefely, W. (1982). Benzodiazepine antagonist Ro 15-1788: neurological and behavioral effects. *Psychopharmacology* (Berl). **78**: 8-18.
13. Imaizumi M. and Onodera K. (2000). Animal models of anxiety. *Nippon Yakurigaku Zasshi,* **115**(1): 5-12.
14. Kent, J. M., Mathew, S. J., and Gorman, J. M. (2002). Molecular Targets in the Treatment of Anxiety. *Society of Biological Psychiatry.* **52**: 1008-1030.
15. 한국약학대학 협의회 약물학분과회(1998). 약물학. 신일상사. 237.
16. Liao, J. F., Hung, W. Y., and Chen, C. F. (2003). Anxiolytic-like effects of baicalein and bacalin in the Vogel conflict test in mice. *European Journal of Pharmacology.* **464**: 141-146.
17. Harvey, R. A., Champe, M. J., and Mycek, M. J. (2000). Lippincott's Illustrated Reviews Pharmacology, 2nd edition. Lippincott Williams Wilkins. 89-93, 119-126.

(2003년 11월 21일 접수)