

天王補心丹의 항우울효과 및 monoamine 대사에 미치는 영향

박종흠, 배창욱, 전현숙, 홍성유, 박선동
동국대학교 한의과대학 방제학교실

Abstract

Antidepressant effect of chunwangboshimdan and its influence on monoamines

Park Jong Heum, Bae chang wook, Jun hyun suk, Hong sung you, Park sun dong
Department of Herbal pharmacology, Collage of Oriental Medicine, Dongguk University

Depression is a sort of mental disorder which is very common. To treat depression, many drugs such as TCA, MAOI are developed and used. 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 diseases not only physical but also mental and have less side effects. therefore, it has been thought the need to develop herbal medicine with antidepressant effect.

The purpose of this study was to reseach antidepressant effect and influence on monoamines of chunwangboshimdan thought to have antidepressant according to ancient medical book- donguibogam- and recent reports. We used "forced swimming test(FST)" to know antidepressant effect of chunwangboshimdan and HPLC to check the influence on monoamines and their metabolites(norepinephrine, dopamine, DOPAC, HVA, serotonin, 5-HIAA) of chunwangboshimdan after divided into cerebral cortex, striatum,

교신저자 : 박선동

경북 경주시 석장동 707 동국대학교 한의과대학 방제학교실

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

접수 : 2004/ 12/ 10 채택 : 2004/ 12/ 18

hypothalamus and hippocampus.

The results were obtained as follows:

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

In the study of influence on monoamines by HPLC, chunwangboshimdan mainly increased dopamine among monoamines and their metabolites(norepinephrine, dopamine, DOPAC, HVA, serotonin, 5-HIAA) significantly in 4 parts of rat's brain above-mentioned.

Calculated by turnover ratio formulae of monoamine, chunwangboshimdan has more results than Imipramine.

These results suggest that chunwangboshimdan has antidepressant effect that is related with the increase of monoamines by suppressing their metabolism as its mechanism.

Key Word : chunwangboshimdan, monoamine, FST, HPLC

I. 緒 論

기분장애는 근본적으로 심한 우울증에서 조증에 이르는 일련의 감정을 포함하는 기분의 병리상태이다. 우울증이란 가장 흔한 정신장애 중 하나로 사람이 살아가면서 일상의 삶에 대하여 흥미를 느끼지 못하고 절망하는 즉, 사는 맛을 알지 못하게 되는 병이다. 성인 10명 중 적어도 1명은 일생 동안 한 번 이상 우울증을 경험한다고 하며, 어떤 연구에 의하면 일생 동안 우울증에 걸릴 확률이 30%에 달한다고 한다¹⁾.

신경증적인 우울증의 증상은 일이나 일에 흥미를 잃고, 성욕이나 식욕이 감퇴되고, 피로감이 심하며 건강에 대한 염려 등이 나타나나 현실과의 접촉은 잘 유지되어 있는 것으로 정리되며 정신병적인 우울증의 증상은 수면장애, 식욕부진, 체중변화, 불안, 정신운동의 지연 또는 초조, 활동성 저하, 죄책감, 자살염려, 증상의 일중

변동, 異人症 등으로 요약된다²⁻³⁾. 이러한 우울증을 치료하기 위해 여러 가지 방법들이 도입되었는데, 그 중 대표적인 것이 약물요법이다. 우울증의 치료를 위한 약물들은 크게 삼환계 항우울제, monoamine 산화효소 억제제, 선택적 serotonin 재흡수 억제제 등으로 분류될 수 있고, 이들은 뇌 시냅스의 monoamine을 상승시켜 항우울 작용을 하는 것으로 알려져 있다⁴⁻⁵⁾. 그러나 현재 치료에 사용되고 있는 항우울제들에 반응을 보이지 않는 환자들이 많고, 부작용이 많아 약물 유지에 어려움이 있으며, 치료 효과가 늦게 나타나는 제한점이 있기 때문에 이를 보완할 수 있는 새로운 약물의 개발이나 치료효과를 높일 수 있는 병용 투여 약물들의 발견이 임상에서 요구되고 있다⁶⁾.

天王補心丹은 萬病回春⁷⁾에 출전하는 처방으로서 乾地黃을 포함한 여러 補血약물을 중심으로 구성되며 思慮過度, 心血不足, 怔忡, 健忘, 大便 或秘或瀉, 口舌生瘡 등 心虛證를 치료하는데 활용되어 왔다.

한의학에서 우울증은 氣鬱과 心血虛의 관점에서 접근하게 되는데⁸⁾, 天王補心丹은 心血虛를 치료하는 대표적 처방으로서 東醫寶鑑에서는 정신병을 통치하는 처방으로 언급하고 있고⁹⁾, 중의학에서 우울증을 치료하는 처방 중 하나로 소개하고 있는데¹⁰⁾, 이를 근거로 天王補心丹에는 우울증에 일정한 효과가 있을 것으로 사료되었다.

天王補心丹에 대한 실험연구로는 癡呆病態모델에 미치는 影響¹¹⁾, 抗스트레스 效果에 關한 實驗的 研究¹²⁾ 등이 있었으나 아직 항우울효과에 대한 보고는 접하지 못하였다.

따라서 저자는 항우울효과를 실험적으로 검증하고자 항우울제 개발을 위한 우울증 동물모델들 중에서 현재까지 보고된 모델들 중 가장 편리하고 신뢰성이 있는 모델으로 알려져 있는 강제수영검사법 (Forced swimming test: FST)을 채택하여 검증하였다⁶⁾.

또한, 항우울효과 기전을 알아보기 위해서 뇌의 우울증 신경회로로 알려진 cerebral cortex-hypothalamus-striatum-hippocampus를 채택하여 부위별 monoamine을 측정하여¹³⁻¹⁴⁾ 유의한 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

II. 材料 및 方法

1. 재 료

1) 약 제

본 실험에 사용한 약제는 시중에서 구입하여 정선하였으며, 실험에 사용한 처방의 내용과 분량은 다음과 같다.

Table 1. Contents and quantities of chunwangbosimdan

韓藥名	Drug name	Amount(g)
乾地黃	<i>Rehmanniae Radix Siccus</i>	40
黃蓮	<i>Coptidis Rhizoma</i>	20
石菖蒲	<i>Acori Graminei Rhizoma</i>	10
人參	<i>Ginseng Radix</i>	5
當歸	<i>Angelicae Gigantis Radix</i>	5
五味子	<i>Schisandrae Fructus</i>	5
天門冬	<i>Asparagi Radix</i>	5
麥門冬	<i>Ophiopogonis Radix</i>	5
栝子仁	<i>Thujae Semen</i>	5
酸棗仁	<i>Zizyphi Spinosae Semen</i>	5
玄參	<i>Scrophulariae Radix</i>	5
白茯神	<i>Hoelen cum Pini Radix</i>	5
丹參	<i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i>	5
桔梗	<i>Platycodi Radix</i>	5
遠志	<i>Polygalae Radix</i>	5
Total Amount		130

2) 실험동물

실험동물은 체중 160~180g의 웅성 Sprague Dawley계 수컷 흰쥐로 일주일간 사육실 환경에 적응시킨 후 사용하였다. 사육실 온도는 20℃ 내외, 습도는 55~60%로 유지하고 light-dark cycle이 12시간 단위로 조절되게 한 후, 흰쥐용 고형사료와 물을 제한 없이 공급하였다. 일반적으로 흰쥐를 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 흰쥐는 일주일간의 관찰 후 제외시켰으며, 강제수영에서도 비정상적이고 상동적인 행동을 보이거나 수영능력이 현저히 떨어지는 흰쥐도 제외시켜 각 군은 8~10마리였다.

3) 시 약

1-octane sulfate, ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), sodium phosphate, Methanol 3-hydroxytyramine(dopamine), 3,4-dihydrophenyl acetic acid (DOPAC), 4-hydroxy-3-methoxyphenylac

etic acid(homovanillic acid), 3,4-hydroxyphenylethanolamine(norepinephrine), 5-hydroxytryptamine creatinine sulfate complex(5-HT), 5-hydroxy-3-indole acetic acid (5-HIAA), dihydrobenzylamine (DHBA), imipramine 등은 SIGMA사(U.S.A.), HPLC 용 water, methanol 등은 Merck사(Germany)에서 구입하였으며, 그 외 실험에 사용한 모든 시약들은 시중에서 특급품을 구입하여 사용하였다.

2. 방법

1) 추출액의 제조

실험에 사용된 처방 약재(390g)는 80% MeOH에 48시간 동안 담구어 추출하고 추출액을 여과지로 여과하였다. 이들을 rotary evaporator로 감압 농축한 다음 동결건조하여 118.95g(30.5%)의 분말로 제조하였다

2) 강제수영검사(forced swimming test 이하 FST)

본 실험에서는 절망행동검사(behavioral despair test)라고도 하는 표준화된 검사법인 FST를 이용하였다. FST의 과정은 최초의 제안자인 Porsolt 등의 방법¹⁵⁾을 따라서 시행하였다.

이 실험은 높이 40cm, 지름 18cm의 투명한 아크릴원통형 수조에 25°C의 물에 흰쥐의 꼬리가 바닥에 닿지 않을 정도의 물 높이에 강제로 빠뜨린 다음 15분간 있게 하였다. 강제수영이 끝난 흰쥐는 몸의 물기

를 닦아준 다음 37°C 건조기에 30분간 말리게 한 후 다시 사육상자로 돌려보냈다. 일차 강제수영 후 이차 강제수영은 일주일 후의 같은 시간에 시행하였다. 본 연구에서 이차 강제수영은 일차 강제수영과 같은 조건에서 5분간만 수조에 있게 하였으며 이 기간 중의 총 부동시간을 측정하였다. 부동상태의 계측은 이차시행시의 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 증추신경계 monoamine 및 그 대사산물 측정

(1) 약물의 처치 및 용량

기존 삼환계 항우울제인 imipramine 20 mg/kg을 복강 내 주사하였고, 天王補心丹 500mg/kg을 경구투여하였다. FST에 있어서 약물처치 방법은 양성대조군은 복강주사인데 반해 실험군은 경구투여로 인해 같은 조건을 유지하기 위해 1차 강제수영 30분 후 양성 대조군은 imipramine, 대조군과 天王補心丹군은 주사용 생리식염수 20 mg/kg을 복강 내 주사하고, 한 시간 지난 후에 2차 약제를 경구투여하였는데 이 때 대조군과 양성대조군은 3차 증류수, 天王補心丹군은 天王補心丹을 일주일간 경구투여시켰다.

(2) 조직 준비

각 실험군의 흰쥐를 마지막 약물처치 24시간 경과 후에 뇌를 적출한 뒤 microwave를 이용하여 monoamine 대사

효소들의 작용을 정지시켰다. 이 후 뇌의 각 부위 즉, cortex, striatum, hypothalamus, hippocampus로 분리해낸 후 각각의 무게를 재고, 내부표준물질인 최종 농도 0.1ng/μl의 DHBA가 포함되어 있는 50mM perchloric acid 에 넣고 조직 분쇄기로 30초간 균질화 하였다. 이를 원심분리(15,000 rpm, 20 min)한 후 상층액을 채취하여 분석에 사용하였다.

(3) 표준약물

내부표준 약물인 dihydrobenzylamine (DHBA)이 0.1ng/μl이 포함되어 있는 용액에 표준물질인 dopamine, DOPAC, homovanillic acid, norepinephrine, serotonin, 5-HIAA를 각각 0.1ng/μl, 0.25ng/μl의 농도로 혼합한 2가지 표준용액을 이용하여 calibration 하였다.

(4) 분석기기 및 분석방법

뇌조직 중의 monoamine 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	750mV
Sensitivity	16nA
Column	C18 (4.6 x 150 mm, Nakalai)
Mobile phase	2.5mM 1-octane sulfate, 10μM EDTA in 0.1M sodium phosphate(pH 3.2) / 100% Methanol (17/83)
Flow rate	1.0 ml/min
Sample volume	20μl

3. 통계처리

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

III. 實驗結果

1. 강제수영검사법에 의한 天王補心丹의 항우울효과

7일간의 약물처치 후 강제수영검사법으로 天王補心丹의 항우울효과를 측정한 결과, 대조군, imipramine군, 天王補心丹군의 각 군별 부동시간은 252.3±53.77, 193.7±36.68, 182.4±45.80초로 나타났다. Imipramine군과 天王補心丹군은 대조군에 비해 부동시간의 유의성(p<0.05) 있는 단축을 보였다(Fig. 1).

2. 표준액의 chromatogram

Catecholamines의 양을 표준화하기 위해 perchloric acid 용액에 norepinephrine, dopamine, DOPAC, homovanillic acid,

serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid를 각각 0.1ng을 넣어 표준액의 chromatogram을 그린 결과 각각의 retention time은 약 5.2, 12.6, 7.5, 15.9, 30.2, 10.9분이었다.

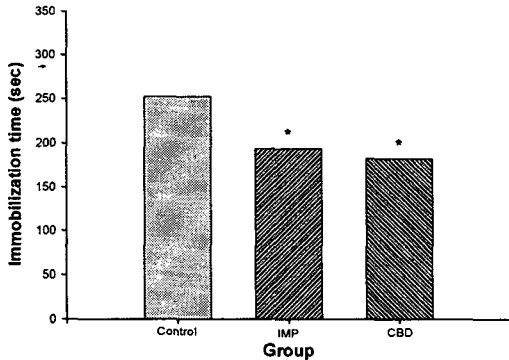


Fig. 1. Effect on the duration of immobility in the forced swimming test in rats after 7-days treatment with normal saline, imipramine and *churwangbosimdan* (CBD). Treatment with 20mg/kg imipramine (IMP), 500mg/kg *churwangbosimdan* (CBD) significantly reduced the duration of immobility.

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

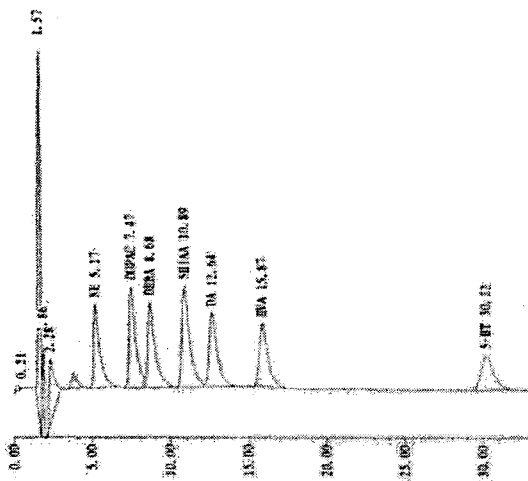
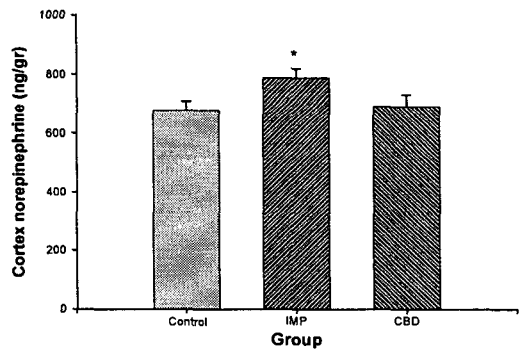


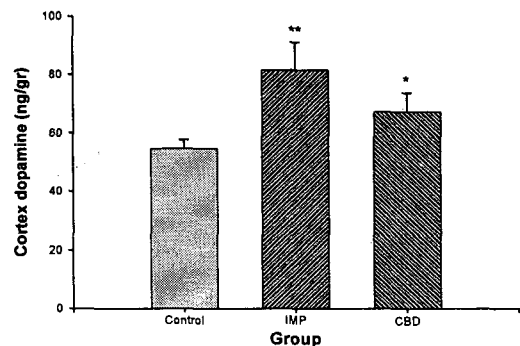
Fig. 2. HPLC chromatogram of catecholamine standards

3. Cerebral cortex내 신경전달물질 함량의 변화

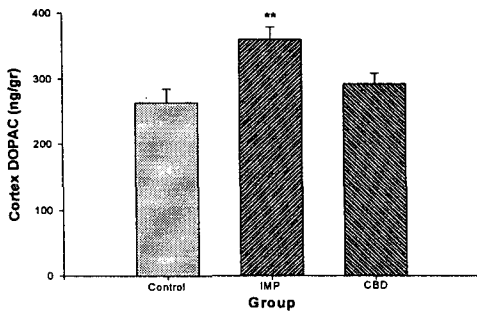
Cerebral cortex에서 monoamine을 측정 한 결과, 天王補心丹은 dopamine에서 $67.11 \pm 6.44 \mu\text{g/g}$ 으로 유의성 있는 증가를 보였으며, Imipramine은 norepinephrine $788.53 \pm 31.59 \mu\text{g/g}$, dopamine $81.48 \pm 9.43 \mu\text{g/g}$, DOPAC $359.12 \pm 19.39 \mu\text{g/g}$, HVA $530.51 \pm 34.36 \mu\text{g/g}$, serotonin $2522.56 \pm 194.02 \mu\text{g/g}$, 5-HIAA $1292.30 \pm 113.18 \mu\text{g/g}$ 과 같이 6가지 검사 항목 모두에서 유의성 있는 증가를 보였다 (Fig. 3).



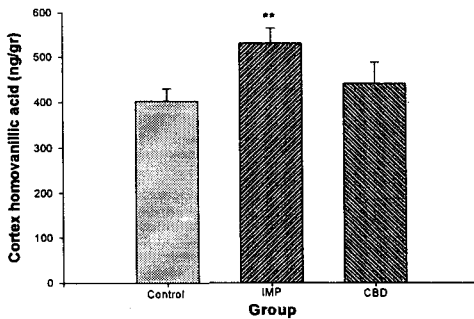
[A] norepinephrine



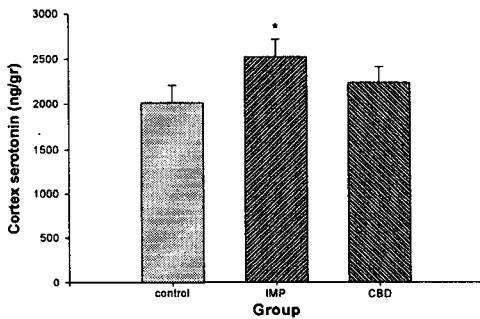
[B] dopamine



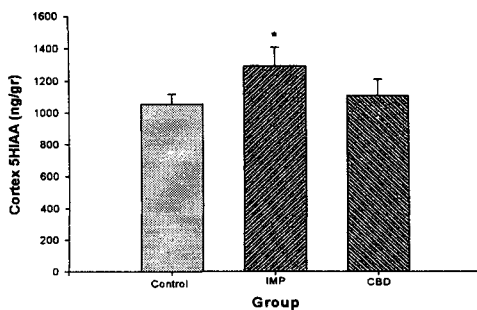
[C] DOPAC



[D] homovanillic acid



[E] serotonin



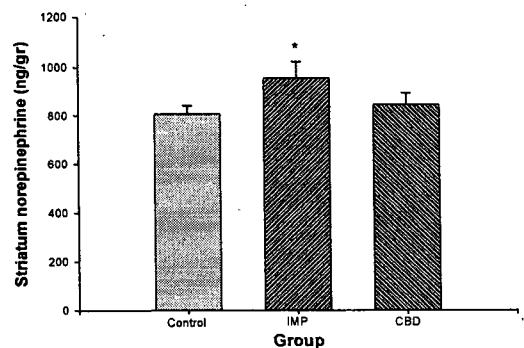
[F] 5-HIAA

Fig. 3. Changes of the monoamine contents in frontal cerebral cortex after 7-days' treatment with 500mg/kg normal saline(control), 20mg/kg imipramine(IMP) and 500mg/kg chunwangbosimdan(CBD), which were acquired by HPLC.

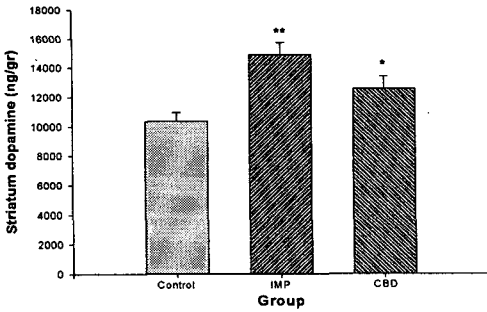
** : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$ as compared with control group.

4. Striatum 내의 신경전달물질 함량의 변화

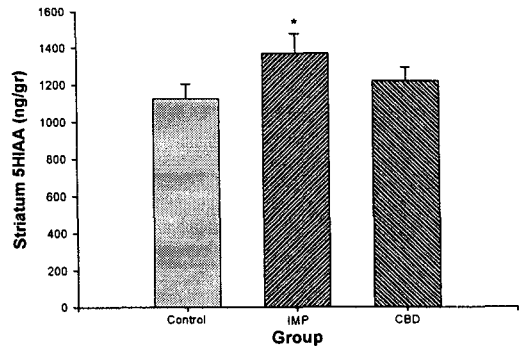
Striatum에서 monoamine을 측정 한 결과, 天王補心丹은 dopamine에서 $12556.48 \pm 820.90 \mu\text{g/g}$, HVA $1293.14 \pm 54.96 \mu\text{g/g}$ 으로 2가지 항목에서 유의성 있는 증가를 보였으며, Imipramine은 norepinephrine $954.08 \pm 65.97 \mu\text{g/g}$, dopamine $14865.35 \pm 843.22 \mu\text{g/g}$, DOPAC $1482.33 \pm 122.19 \mu\text{g/g}$, HVA $1434.60 \pm 83.50 \mu\text{g/g}$, 5-HIAA $1367.59 \pm 109.71 \mu\text{g/g}$ 으로 serotonin을 제외한 5가지 검사항목에서 유의성 있는 증가를 보였다(Fig. 4).



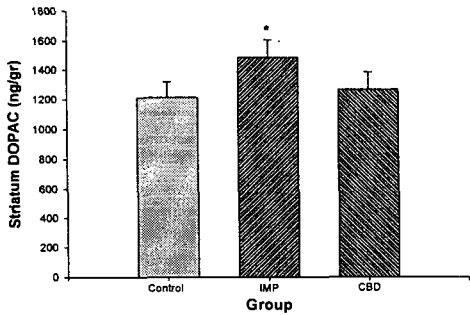
[A] norepinephrine



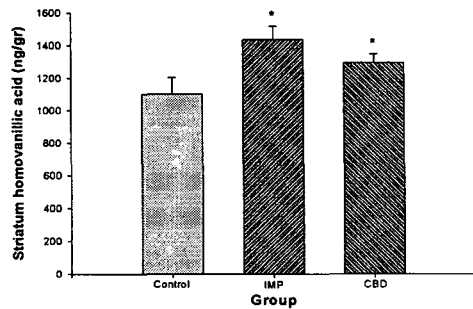
[B] dopamine



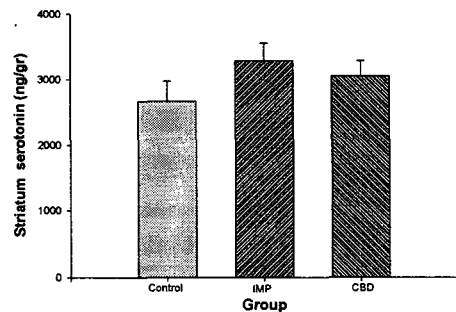
[F] 5-HIAA



[C] DOPAC



[D] homovanillic acid



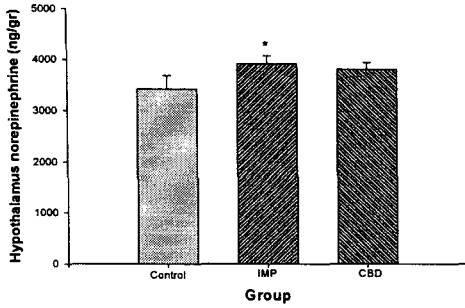
[E] serotonin

Fig. 4. Changes of the monoamine contents in striatum after 7-days' treatment with 500mg/kg normal saline(control), 20mg/kg imipramine(IMP) and 500mg/kg *chunwangbosimdan*(CBD), which were acquired by HPLC.

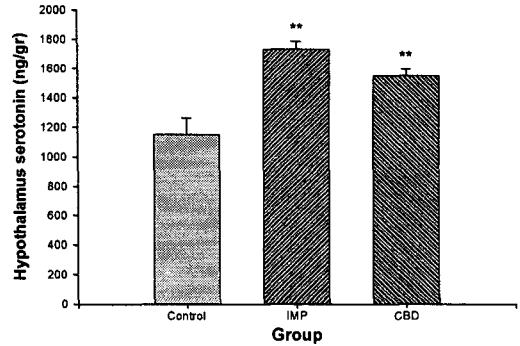
** : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$ as compared with control group.

5. Hypothalamus내의 신경전달물질 함량의 변화

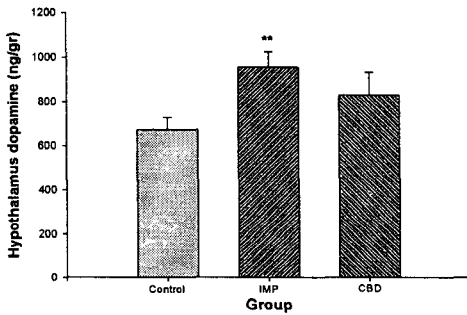
Hypothalamus에서 monoamine을 측정 한 결과, 天王補心丹은 DOPAC $840.77 \pm 62.48 \mu\text{g/g}$, serotonin $1548.18 \pm 44.76 \mu\text{g/g}$ 으로 2가지 항목에서 유의성 있는 증가를 보였으며, Imipramine은 norepinephrine $3907.31 \pm 158.58 \mu\text{g/g}$, dopamine $954.50 \pm 68.07 \mu\text{g/g}$, DOPAC $916.83 \pm 78.68 \mu\text{g/g}$, HVA $824.56 \pm 81.47 \mu\text{g/g}$, serotonin $1729.76 \pm 54.34 \mu\text{g/g}$, 5-HIAA $520.16 \pm 27.15 \mu\text{g/g}$ 과 같이 6가지 검사항목 모두에서 유의성 있는 증가를 보였다(Fig. 5).



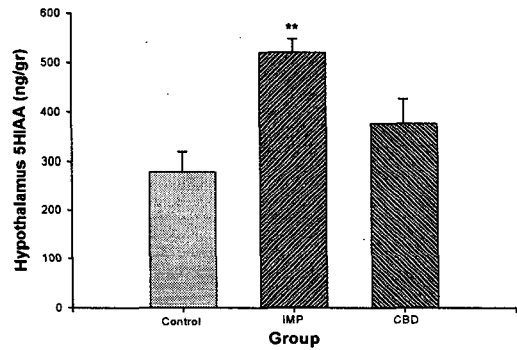
[A] norepinephrine



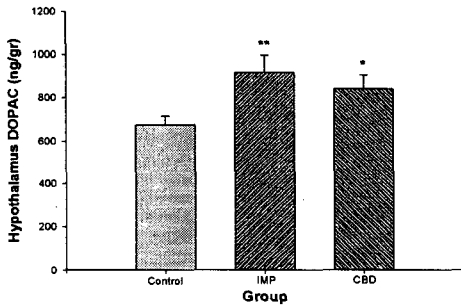
[E] serotonin



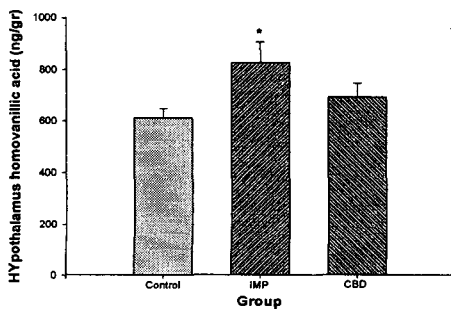
[B] dopamine



[F] 5-HIAA



[C] DOPAC



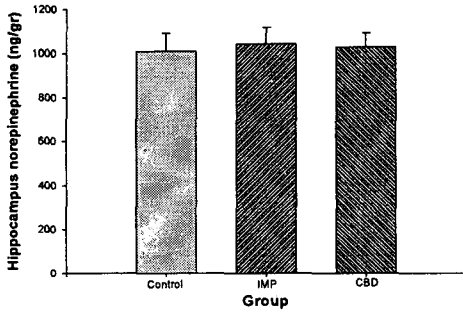
[D] homovanillic acid

Fig. 5. Changes of the monoamine contents in hypothalamus after 7-days' treatment with 500mg/kg normal saline(control), 20mg/kg imipramine(IMP) and 500mg/kg *chunwangbosimdan*(CBD), which were acquired by HPLC.

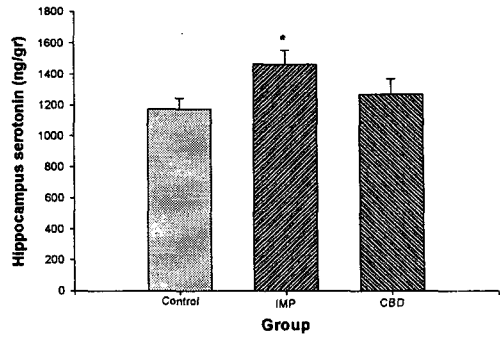
** : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$ as compared with control group.

6. Hippocampus내의 신경전달물질 함량의 변화

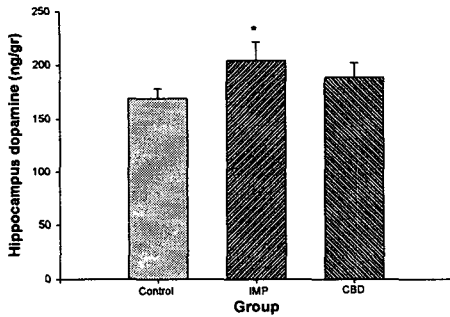
Hippocampus에서 monoamine을 측정 한 결과, 天王補心丹은 유의성 있는 증가를 보이는 항목이 없었지만, Imipramine은 dopamine $204.10 \pm 17.42 \mu\text{g/g}$, serotonin $1462.74 \pm 89.39 \mu\text{g/g}$, 5-HIAA $915.57 \pm 26.09 \mu\text{g/g}$ 으로 3가지 검사항목에서 유의성 있는 증가를 보였다(Fig. 6).



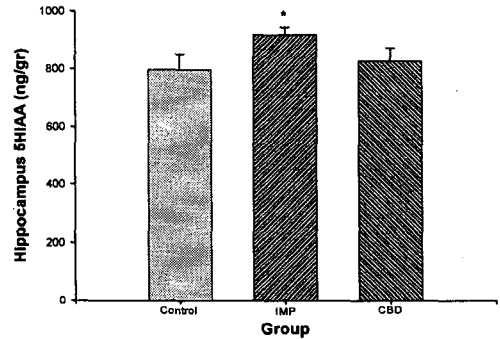
[A] norepinephrine



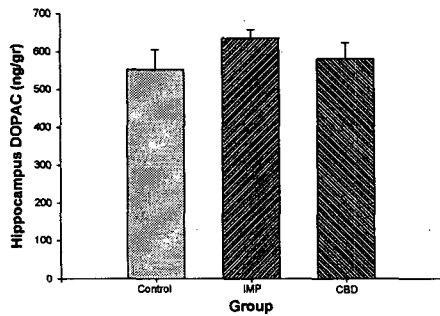
[E] serotonin



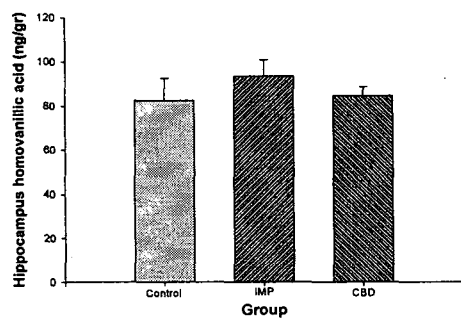
[B] dopamine



[F] 5-HIAA



[C] DOPAC



[D] homovanillic acid

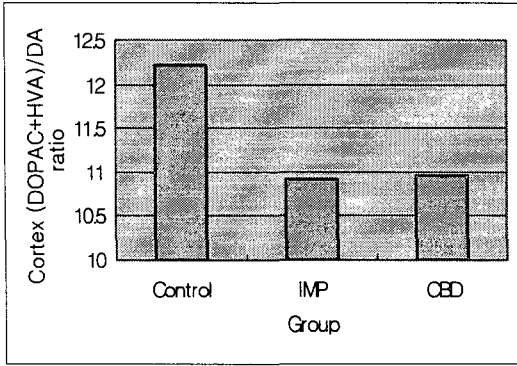
Fig. 6. Changes of the monoamine contents in hippocampus after 7-days' treatment with 500mg/kg normal saline(control), 20mg/kg imipramine(IMP) and 500mg/kg *chunwangbosimdan*(CBD), which were acquired by HPLC.

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

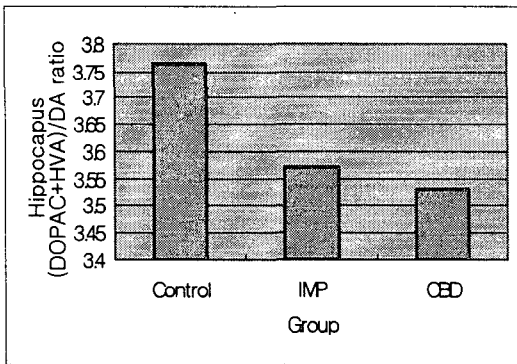
7. 뇌 부위별 dopamine과 dopamine 대사산물(DOPAC, HVA)의 turnover ratio

Dopamine과 dopamine 대사산물들(DOPAC, HVA)을 측정하여 얻은 결과를 바탕으로 뇌 부위별 dopamine turnover ratio를 $(DOPAC+HVA)/dopamine$ 의 공식으로 산출하였다. 이를 통하여 天王補心丹의 dopamine turnover ratio가 cerebral

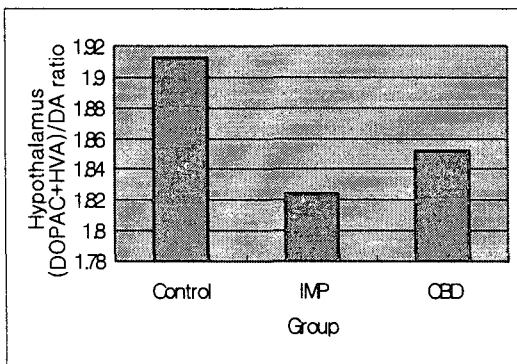
cortex, 모든 뇌 부위에서 감소된 것을 알 수 있었다(Fig 7.).



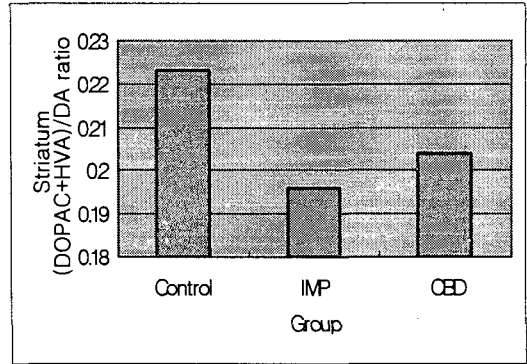
[A] Cortex



[B] Hippocampus



[C] Hypothalamus

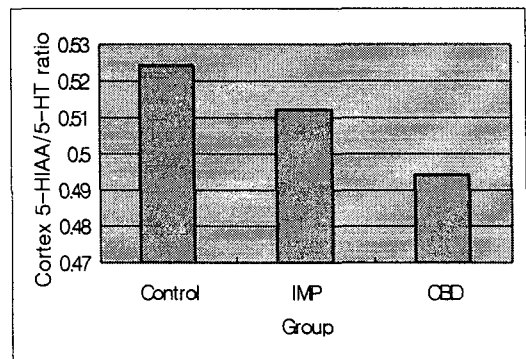


[D] Striatum.

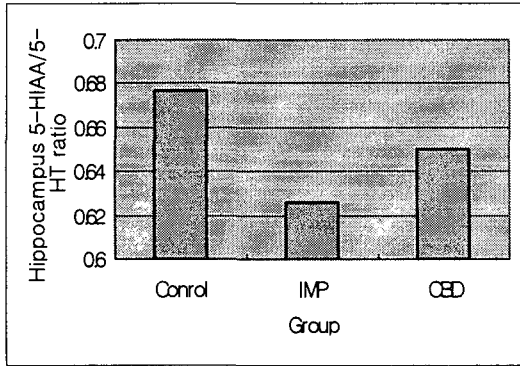
Fig 7. Effects of chunowangbosimdan (CBD) on dopamine turnover ratio in the rat brain sections divided into four parts.

8. 뇌 부위별 serotonin과 serotonin 대사산물(5-HIAA)의 turnover ratio

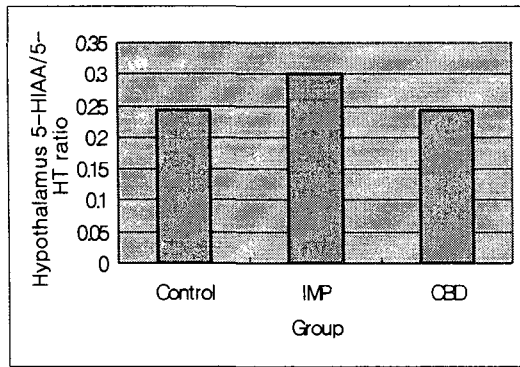
Serotonin과 serotonin 대사산물(5-HIAA)을 측정하여 얻은 결과를 바탕으로 뇌 부위별 serotonin turnover ratio를 5-HIAA/serotonin의 공식으로 산출하였다. 이를 통하여 天王補心丹의 serotonin turnover ratio가 시상하부를 제외한 모든 뇌 부위에서 감소된 것을 알 수 있었다(Fig 8.).



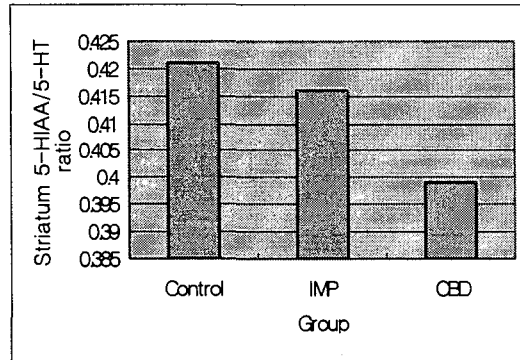
[A] Cortex



[B] Hippocampus



[C] Hypothalamus



[D] Striatum.

Fig 8. Effects of chunwangbosimdan (CBD) on serotonin turnover ratio in the rat brain sections divided into four parts.

IV. 考 察

우울증이란 기분장애의 한 종류로서 임상적으로 활동증상(수면, 식욕 등의 변화), 인지증상(집중력 장애, 기억력 장애 등), 충동조절 장애(자살 등), 행동증상(즐거움 상실, 피로감 증가 등)과 신체증상(두통, 근육통 등) 등 다양한 증상들의 조합으로 이루어진 증후군을 말한다. 우울증은 정신과 질환 중 비교적 흔히 발견되며, 한 사람이 평생 동안 우울증을 앓을 확률은 15% 정도로 20대에서 50대 사이에 비교적 전 연령에 걸쳐 고루 발병한다. 우울증의 원인은 아직 명확히 밝혀져 있지 않는데, 원인적 요인들에 관한 현재까지의 가설들을 크게 생물학적 요인(monoamine 및 시상하부-뇌하수체-부신피질 축의 기능이상 등), 유전적 요인, 그리고 심리사회적 요인들(환경적 스트레스, 병적 성격, 학습된 무기력 등)로 대별할 수 있다^{11,13)}. 이 중 우울증의 monoamine 가설은 고혈압치료제인 reserpine을 장기간 투여하면 약 15%의 환자에서 우울증이 유발된다는 것과 reserpine에 monoamine들을 고갈시키는 작용이 있다는 사실이 밝혀지면서 제기된 학설로 monoamine, 특히 노르에피네프린이나 serotonin 활성도 감소가 우울증의 발병에 중요한 역할을 한다는 가설이다¹⁶⁻¹⁷⁾.

이 가설은 삼환계 항우울제나 monoamine 산화효소 억제제 같은 약물들을 투여하면 시냅스에서 monoamine의 농도가 증가된다는 연구들에 의해 지지를 받았다¹³⁾. 서양의학에서 우울증의 약물요법으로 주로 이용되는 삼환계 항우울제와 monoamine

산화효소억제제의 약리기전을 보면, 삼환계 항우울제(TCA)는 monoamine의 재흡수를 억제하여 시냅스의 monoamine치를 상승시키고, monoamine의 분해를 억제하는 monoamine산화효소억제제(MAOI)는 monoamine 분해효소를 억제하여 시냅스의 monoamine치를 상승시키는 것으로 알려져 있다¹⁸⁾. monoamine이란 아미노산의 탈탄소에 의해 생기는 것으로 catecholamine (norepinephrine, epinephrine, dopamine)과 indolamine (serotonin)으로 분류되어진다¹⁹⁻²⁰⁾.

항우울제는 여러 부작용이 알려져 있으며, 또한 항우울제에 반응을 보이지 않는 환자들이 많기 때문에 새로운 약물의 개발이나 치료율을 높일 수 있는 약물들의 병용 투여가 시도되고 있다²¹⁾. 따라서 우울증의 치료에 부작용이 상대적으로 적은 한약치료가 더욱 필요할 것으로 보이며, 한약의 항우울효과에 대한 실험적 근거를 제시하는 것도 필요할 것으로 보인다.

한의학에서는 우울증을 주로 鬱證과 유사한 개념으로 간주하여 치료에 접근하고 있다. 鬱證이란 억울되고 침울한 정신 상태로 인해 모든 생리기능이 침체되는 현상으로 발산시킬 수 없는 욕구불만이나 지속되는 우수, 지나친 사려나 비탄이 원인인 경우가 많다고 하였고, 기가 한 곳에 맺혀 머물러 있으며 흩어지지 못하는 것이며, 흔히 칠정이 울결되어 오는 것이라 하고 하였다. 울증의 경과를 초기에 대부분 實證을 보이나 시간이 경과하면 虛證으로 변한다고 했는데, 울증을 氣鬱型과 血虛型으로 나누어 辨證施治한다고 했다²²⁾. 중의학에서는 우울증의 변증을 肝氣鬱結, 氣鬱化火, 血行鬱滯, 痰氣鬱結, 心陰虧虛로 나

누어 치료하는데, 이들 중 心陰虧虛型의 대표적 처방으로 天王補心丹을 소개하고 있다²³⁾.

天王補心丹은 萬病回春⁷⁾에 출전하는 처방으로서 東醫寶鑑⁹⁾에서는 神病通治藥餌로 인용되고 있는데, 醫方集解의 方解를 참고하여 분석해 보면 生脈散, 定志丸 그리고 酸棗仁湯을 合方하고 황련 건지황 현삼 단삼 당귀 천문동 백자인을 배제한 방제로 볼 수 있다. 生脈散은 補心生脈하고, 定志丸은 安神益智하며, 酸棗仁湯은 虛煩不得眠을 다스리는 기본방이다. 한편 당귀와 단삼은 補血하고, 천문동 황련 건지황 현삼은 清熱滋潤하고, 백자인은 定志丸과 더불어 安神하며, 길경은 약효를 上行케 한다. 그러므로 天王補心丹은 補血安神 益智生脈 清熱滋潤하는 작용이 있는 방제이다²⁴⁾. 이와같이 天王補心丹은 東醫寶鑑에서 정신병에 두루 쓰이는 약으로 언급되고 있고, 중의학에서는 우울증 치료제의 하나로 소개하고 있기 때문에 우울증에 일정한 효과가 있을 것으로 사료되었고, 이를 바탕으로 天王補心丹의 항우울효과를 검증하기 위해 백서를 이용한 동물실험을 시도하였다.

항우울효과를 실험하기 위해서 여러 동물모델들이 소개되고 있는데, 이들은 기존 항우울제의 효능과 스트레스에 대한 반응을 기본으로 개발된 모델들이다^{14),25)}. 우울증 동물모델들 중에서 강제수영심사법(Forced swimming test: FST)이 현재까지 보고된 우울증 연구의 동물모형 중 가장 편리하고 신뢰성이 있는 모형으로 알려져 본 실험에서도 강제수영심사법으로 天王補心丹의 항우울효과를 검증하였다⁶⁾. FST는 행동적 실망감 모형으로서 생쥐나

쥐를 제한된 장소에서 강제로 헤엄치도록 하면 처음에는 탈출하려는 시도를 하다가 나중에는 움직임이 없는 상태(immobility)를 보이게 된다. 그 후 다시 물 속에 넣으면 움직임이 없는 상태의 발생이 매우 빨리 나타나게 된다. 하지만 기존의 항우울제를 강제수영에 앞서 사전처치하면 수영 중 움직임이 없는 시간(immobilization time)의 발생이 늦어지는데, 기존의 항우울제와 새로운 항우울제 후보물질을 투여한 후, 각 실험군들의 immobilization 발생 시간을 비교 실험하여 새로운 항우울제 후보물질의 유의성을 측정하는 방법이다²⁶⁾. 본 실험에서는 대조군으로 사용된 기존의 항우울제로 흔히 알려진 삼환계항우울제(TCA)인 Imipramine을 투여하여 天王補心丹과 비교 실험하였다.

강제수영검사법으로 天王補心丹의 항우울효과를 측정한 결과, 대조군, imipramine 20mg/kg 처치군, 天王補心丹 500mg/kg 처치군의 각 군별 부동시간의 mean \pm SD는 252.3 \pm 53.77초, 193.7 \pm 36.68초, 182.4 \pm 45.80초로서 imipramine 처치군은 대조군에 비해 부동시간을 유의하게 단축시키는 것을 알 수 있었고, 天王補心丹 처치군은 imipramine 처치군에 비해 부동시간을 더욱 유의하게 단축시킨다는 것을 알 수 있었다. 이러한 결과를 바탕으로 天王補心丹이 imipramine보다 더욱 유의성있는 항우울효과가 있음을 알 수 있었다.

또한, TCA(삼환계 항우울제)나 MAOI(모노아민산화효소 억제제)와 같은 기존의 항우울제들은 대부분 뇌의 monoamine을 상승시키는 작용이 있기 때문에 天王補心丹의 유의성 있는 항우울작용과 monoamine과의 관련성을 알아보려고 뇌의 각

부위별 monoamine을 측정하였다. monoamine 측정을 위한 뇌부위의 선정은 우울증 신경회로로 알려진 cerebral cortex-hypothalamus-striatum-hippocampus를 채택하였다^{1,4,13)}. 측정을 위해서 먼저 실험동물에게 강제수영을 시켜 우울증을 유발한 다음, 실험동물의 머리를 절개하고, 백서 대뇌피질, 선조체, 시상하부, 해마 부위를 해부하여 각 부위별로 노르에피네프린, dopamine과 그 대사산물인 HVA와 DOPAC, serotonin과 그 대사산물인 5-HIAA의 함량을 고능률 액상크로마토그래피(HPLC)로 측정하였다.

측정한 결과, 대뇌피질(Cerebral cortex)에서 Imipramine은 노르에피네프린, dopamine, DOPAC, HVA, serotonin, 5-HIAA 6가지 검사항목 모두에서 유의성 있는 증가를 보였고, 天王補心丹은 dopamine에서만 유의성 있는 증가를 보였다. 선조체(Striatum)에서 Imipramine은 serotonin을 제외한 5가지 검사항목에서 유의성 있는 증가를 보였고, 天王補心丹은 dopamine과, HVA 2가지 항목에서 유의성 있는 증가를 보였다. 시상하부(Hypothalamus)에서 Imipramine은 노르에피네프린, dopamine, DOPAC, HVA, serotonin, 5-HIAA 6가지 검사항목 모두에서 유의성 있는 증가를 보인 반면, 天王補心丹은 DOPAC과 serotonin 2가지 항목에서 유의성 있는 증가를 보였다. 해마(Hippocampus)에서 Imipramine은 dopamine, serotonin, 5-HIAA 3가지 검사항목에서 유의성 있는 증가를 보였지만, 天王補心丹은 유의성 있는 증가를 보이는 항목이 없었다. 이러한 결과를 바탕으로 天王補心丹은 뇌의 각 부위에서 대부분 항

목의 monoamine을 유의성있게 향상시킴을 알 수 있었으나, 이에 비해 天王補心丹은 주로 dopamine만 유의성 있게 향상시키는 것을 알 수 있었다.

강제수영검사법은 간편하고, 신뢰성이 높은 항우울제 후보물질 선별검사법이지만, 최근에 강제수영검사법 자체로 뇌의 monoamine 수치에 영향을 준다는 보고가 있고²⁷⁾, monoamine대사산물들인 DOPAC, HVA, 5-HIAA들과 monoamine들의 비율을 비교를 통해 뇌 시냅스의 monoamine의 증가를 보다 정확히 증명할 수 있기 때문에 monoamine과 대사산물들의 turnover ratio를 산출하였다²⁸⁾. 天王補心丹의 dopamine turnover ratio가 대뇌피질, 시상하부, 해마, 선조체 모든 뇌 부위에서 감소된 것을 알 수 있었고, serotonin turnover ratio에서는 시상하부를 제외한 모든 뇌 부위에서 감소된 것을 알 수 있었다. 이에 반해, imipramine은 turnover ratio는 天王補心丹에 비해 상대적으로 높게 나왔는데, 이러한 turnover ratio 결과는 강제수영검사에서 나타난 天王補心丹의 항우울효과가 imipramine보다 더 높은 유의성을 보인 결과와 일치하였다.

이와 같이 강제수영검사와 백서의 부위별 monoamine turnover ratio를 통해 얻은 결과로 天王補心丹은 imipramine보다 더 나은 항우울효과가 있다는 결론을 얻었고, 이러한 天王補心丹의 항우울효과는 백서 시냅스에서 monoamine 대사억제를 통한 monoamine의 상승과 관련이 있다는 것을 알 수 있었다. 이후 본 연구를 바탕으로 이에 대한 구체적인 실험적 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

V. 結 論

天王補心丹의 항우울효과를 알아보기 위해 天王補心丹을 투여한 후, 강제수영검사와 뇌 부위별 monoamine을 측정된 결과, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 강제수영검사에서 天王補心丹은 유의성 있게 부동시간을 단축시켰다.
2. Cerebral cortex에서 monoamine을 측정된 결과, 天王補心丹은 dopamine에서 유의성 있는 증가를 보였다.
3. Striatum에서 monoamine을 측정된 결과, 天王補心丹은 dopamine과 dopamine 대사산물인 HVA에서 유의성 있는 증가를 보였다.
4. Hypothalamus에서 monoamine을 측정된 결과, 天王補心丹은 dopamine 대사산물인 DOPAC과 serotonin에서 유의성 있는 증가를 보였다.
5. Hippocampus에서 monoamine을 측정된 결과, 天王補心丹은 6가지 항목 모두에서 유의성 있는 결과를 보이지 않았다.
6. 天王補心丹의 dopamine turnover ratio가 대뇌피질, 시상하부, 해마, 선조체 모든 뇌 부위에서 감소된 것을 알 수 있었다.
7. 天王補心丹의 serotonin turnover ratio가 시상하부를 제외한 모든 뇌 부위에

서 감소된 것을 알 수 있었다.

결론적으로 天王補心丹은 monoamine과 그 대사산물을 모든 뇌 부위에서 유의성 있게 증가시키지 못하였지만, dopamine과 serotonin의 재흡수 및 분해를 억제하는 작용이 있음을 알 수 있었다.

參 考 文 獻

- 대한신경정신의학회: 신경정신과학, 서울, 하나의학사, pp361-389, 1998.
- 李定均: 精神醫學, 서울, 一潮閣, 1994, pp.212-255, 251-253, 1994.
- 黃義完·金知赫: 東醫精神醫學, 서울, 現代醫學書籍社, pp.471-487, 576-582, 608-611, 1987.
- 김경환 외: 이우주의 약리학 강의 제5판, 서울, 의학문화사, pp215-223, 2003.
- 홍사석: 이우주의 약리학강의 3판, 서울, 의학문화사, pp211-215, 1993.
- 이상경 외: 에타베린의 항우울효과, 대한정신약물학회지 12(1), pp49-63, 2001.
- 龔廷賢: 萬病回春, 북경, 인민위생출판사, 1998.
- 강형원 외: 우울증의 한방적 이해에 관한 문헌고찰, 동의신경정신과 학회지 12(2), pp1-15, 2001.
- 東醫寶鑑국역위원회: 대역 東醫寶鑑, 서울, 법인문화사, pp131-134, 1999.
- 麗光英: 中醫腦病證治, 북경, 과학기술 문헌출판사, pp72-81, 1991.
- 이준영: 天王補心丹이 痴呆病態모델에 미치는 影響, 大田大學校, 2001.
- 김지혁: 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, 1988.
- 남윤영 외: 우울증의 신경생물학적 최신지견, 생화학 뉴스 22(2), p169-180, 2002.
- Eric J et al: Neurobiology of depression, Neuron 34, pp13-25, 2002.
- Porsolt RD, Anton G, Blaver N, Daniel M, Jalfre M: Immobility induced by forced swimming in rats: Effects of agents which modify central catecholamine and serotonin activity, Eur J Pharmacology 57: 201-210, 1979.
- Slattery DA, Hudson AL, Nutt DJ. Invited review: the evolution of antidepressant mechanisms. Fundam Clin Pharmacol. 2004 Feb;18(1):1-21.
- Ban TA. Pharmacotherapy of depression: a historical analysis. J Neural Transm. 2001;108(6):707-16.
- 임동윤: 약리학, 서울, 신일상사, pp119-125, 2000.
- 이정호: 소요산과 청간소요산이 스트레스 생쥐의 뇌 부위별 monoamines함량에 미치는 영향, 동의신경정신과 학회지 9(2), pp1-18, 1998.
- 의과대학 교수편: 생리학, 서울, 한우리, pp98-121, 2000.
- Logan AC. Neurobehavioral aspects of omega-3 fatty acids: possible mechanisms and therapeutic value in major depression. Altern Med Rev. 2003 Nov;8(4):410-25.
- 차윤주: 우울증 모델 흰쥐에 대한 귀비

온담탕의 실험적 연구, 동의신경정신과
학회지 12(2), pp53-68, 2001.

23. 주경생: 중서의임상정신병학, 북경, 중
국중의약출판사, pp289-294, 1998.
24. 汪昂: 國譯醫方集解, 서울, 대성출판사,
pp61-62, 1997.
25. 신경호: 우울증의 실험모델과 항우울제
의 선별, 대한정신약물학회지 11(4),
pp291-301, 2000.
26. 현성용: 우울증의 동물모형으로서
CMS처치가 흰쥐의 수동회피학습에 미
치는 효과, 사회과학연구 6(3),
pp537-556, 1999.
27. Renard CE, Dailly E, David DJ,
Hascoet M, Bourin M. Monoamine
metabolism changes following the
mouse forced swimming test but not
the tail suspension test. *Fundam Clin
Pharmacol.* 2003 Aug;17(4):449-55.
28. Butterweck V, Bockers T, Korte B,
Wittkowski W, Winterhoff H.
Long-term effects of St. John's wort
and hypericin on monoamine levels
in rat hypothalamus and
hippocampus. *Brain Res.* 2002 Mar
15;930(1-2):21-9.