

## Alzheimer성 치매 유발 생쥐의 뇌조직 손상에 대한 인삼, 목과 혼합추출액의 치료 효과

한신희, 도은수<sup>1\*</sup>

중부대학교 한방건강관리학과, <sup>1</sup>중부대학교 한약자원학과

### Therapeutic Effect of the Mixed Extract of *Panax ginseng* C.A. Mey. and *Chaenomeles sinensis* Koehne on the Injury of Brain Tissue in the Mice by Alzheimer's Disease

Sin Hee Han and Eun Soo Doh<sup>1\*</sup>

Dept. of Oriental Health Care, Joongbu University, Kumsan 312-702, Korea

<sup>1</sup>Dept. of Oriental Medicine Resources, Joongbu University, Kumsan 312-702, Korea

**Abstract** - This study was conducted to investigate the effect of the mixed extract of *P. ginseng* C.A. Mey. and *C. sinensis* K. (Gin-CHF) on the infarction area of hippocampus in the mice with Alzheimer's disease induced by  $\beta$ -amyloid ( $\beta$ A). The Gin-CHF extract reduced the infarction area of hippocampus, and controlled the injury of brain tissue in the mice with Alzheimer's disease induced by  $\beta$ A. The Gin-CHF extract reduced the Tau protein, GFAP protein, and presenilin1/presenilin2 protein (immunohistochemistry) of hippocampus in the mice with Alzheimer's disease induced by  $\beta$ A. These results suggest that the Gin-CHF extract may be effective for the prevention and treatment of Alzheimer's disease. Investigation into the clinical use of the Gin-CHF extract for Alzheimer's disease is suggested for further research.

**Key words** - *Panax ginseng*, *Chaenomeles sinensis*, Alzheimer's disease

## 서 언

알츠하이머병(Alzheimer's disease ; AD)은 50세 이전에는 증상이 나타나는 경우가 드물지만 60세 이후로는 나이가 들수록 따라 발생 빈도가 점진적으로 증가하기 때문에, 노인 인구가 증가하고 있는 나라에서는 중대한 의료, 사회 및 경제적 문제를 야기하고 있다(이, 1994).

실제로 이 병의 유병율은 65~74세 사이에는 3%, 75~84세 사이에는 19%, 85세 이상에서는 47% 정도로 나타나 있으며, 현재 서구사회에서는 65세 이상 인구의 약 10%, 80세 이상 인구의 약 40~50%에서 알츠하이머병이 발생되고 있다(이 와 정, 1997).

AD의 기전에 대한 대표적인 가설은 Presenilin(PS) 유전자들의 돌연변이와 amyloid precursor proteins(APP)의 과다생

성으로 인해  $\beta$ -amyloid peptide( $\beta$ A)가 과량으로 만들어지게 되고, 이  $\beta$ A의 침적으로 생기는 노인반의 신경독성으로 인해 신경세포의 파괴가 일어난다는 것이며, AD의 1차 증상인 기억력 감퇴현상은 choline성 신경계와 밀접한 관계가 있다는 증거가 다양하게 제시되고 있어, acetylcholine을 측정하여 AD환자의 임상적 정황을 관찰하는 방법들이 연구되고 있다(Selkoe, 1991).

인삼은 五加科(두릅나무과; Araliaceae)에 속한 다년생 초본인 인삼 *Panax ginseng* C.A. Mey.의 뿌리를 수근(鬚根)을 제거하고 건조한 것으로 인삼의 성분으로는 인삼 saponin (ginsenoside)이 약 5.22% 함유되어 있다. 인삼 saponin은 13종 이상의 saponin 혼합물이며, 그 가운데에서 ginsenoside Rb<sub>1</sub>, Rc 및 Rg<sub>1</sub>의 함유량이 비교적 높다(김 등, 1999).

목과는 장미과(Rosaceae)에 속한 모과나무 및 동속식물의 성숙과실을 건조한 것으로, 원산지는 중국이고 우리나라에서는 중부 이남에서 자라며, 가지와 잎의 표면에는 잔털이 나 있으며 잎

\*교신저자(E-mail) : esdoh@joongbu.ac.kr

뒷면에도 황갈색 잔털이 있다. 3~4월에 황색의 꽃이 잎보다 먼저 피고 열매는 핵과로 타원형이며 10월에 붉게 익는다. 열매를 말린 것을 목과라 하여 한약재로 사용하고 있으며, 맛은 시고 짠 같으며 독을 가지고 있지 않다(강 등, 2000).

본 연구에서는 인삼, 목과 혼합추출액(Gin-CHF)이 AD 병태 생쥐의 뇌조직 손상에 미치는 영향을 실험적으로 규명하고자  $\beta$ A로 유도된 AD 병태 생쥐의 뇌세포를 분석하여 뇌조직의 허혈(虛血)상태, 조직손상의 변화를 면역조직염색법으로 관찰한 바, 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## 재료 및 방법

### 동물

본 실험을 위하여 사용된 암컷 C57BL/6생쥐와 BALB/c생쥐는 한국생명과학연구원에서 분양받아 1주 이상 적응시킨 후 실험에 사용하였으며, 실험당일까지 고형사료(조단백질 22.1% 이상, 조지방 8.0%이하, 조섬유 5.0%이하, 조회분 8.0%이하, 칼슘 0.6%이상, 인 0.4%이상, 삼양사, 한국)와 물을 충분히 공급하고 실온 22±2℃를 계속 유지하고 2주일간 실험실 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

### 약제

본 실험에 사용한 인삼, 목과 혼합추출액(Gin-CHF)에 사용한 약제는 금산약제시장에서 금산인삼 4년근과 한국산 목과를 구입하여 사용하였고, 인삼과 목과의 용량은 Table 1과 같다.

### 추출액 제조

인삼 15g과 목과 15g을 혼합한 다음 증류수 1,300ml을 가하여 열탕추출기에서 3시간 가열하여 얻은 250ml 추출액을 여과지(Whatman NO. 1)로 1회 여과한 후 감압 농축장치로 농축하였고, 이를 다시 동결 건조기를 이용하여 완전 건조한 추출물을 deep-freezer (-84℃)에 보관한 뒤, 실험에 필요한 농도로 희석하여 사용하였다.

### 뇌조직의 虛血 크기 측정

$\beta$ A는 AD 환자의 뇌에서 senile plaques와 diffuse deposits

를 주로 유도하는 것으로 알려졌다. Calbiochem 회사에서 공급받아 AD 병태 생쥐모델을 만들었다. AD 유발생쥐를 마취한 후 후두부에서 전두부 방향으로 두개(頭蓋)를 열어 그 안에 있는 뇌를 꺼내어 생리식염수에 씻은 후 brain matrix를 이용하여 2mm의 두께로 자른 후 2% TTC 용액을 가하여 20분간 염색하였다. TTC 용액에 의하여 정상조직은 적색으로 염색이 되고, 허혈(虛血)된 부분은 염색이 되지 않는다. 허혈(虛血) 크기의 측정은 Michael의 방법으로 수행하였다. 허혈(虛血)의 크기(AT)는 [(A1 / ST1)+(A2 / ST2)+(A3 / ST3)+(A4 / ST4)]이고, A는 사진 상에 나타난 허혈(虛血) 면적, ST는 각각 section(2mm)의 전체 면적. Brain Hippocampus (BH)는 뇌의 hippocampus부분의 면적이며, risk에 대한 허혈(虛血) 크기는 전체 면적의 percent로 표현하였다. 즉 BH부위의 허혈(虛血) 면적(LV)은 (AT of area at risk/ST of BH)×100으로 계산하여 분석하였다.

### 병리조직검사

분리된 AD 병태 생쥐의 뇌를 10% formaldehyde 용액에 고정된 후 세절하여 흐르는 물에 8시간 수세한 다음, 표준 방법으로 포매하였다. 이것을 microtome으로 절편을 만들어 Hematoxylin & Eosin염색을 실시하고 광학 현미경상에서 관찰하였다.

### 면역조직화학염색

분리된 AD 병태 생쥐의 뇌를 적출하여 10% 포르말린 용액에 고정된 후 파라핀 블록을 만든 후 조직절편을 4 $\mu$ m 두께로 세절한 후 probe-on plus slide(Fisher Scientific, USA)에 부착시켜 건조시켰다. 그리고 탈파라핀(De-paraffinized) 후 함수시키고 0.01M citrate buffer(pH 6.0)를 이용해 microwave oven에 15분간 전 처리하였다. 조직 내 과산화효소의 작용을 억제하기 위하여 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 10분간 처리한 후, 조직 내의 항원과 비특이적 단백질 결합을 억제하기 위해 정상 혈청으로 차단시켰다.

### 통계처리

다양한 실험으로부터 얻은 결과는 mean±standard error로 기록하였다. 유의성 검증은 Student's t-test 분석 방법을 이용하였다.

Table 1. Contents of *P. ginseng* and *C. sinensis*

Pharmacognosy Name	Scientific Name	Amount(g)
Ginseng Radix	<i>Panax ginseng</i> C.A. Mey.	15
Chaenomelis Fructus	<i>Chaenomeles sinensis</i> Koehne	15
Total amount		30

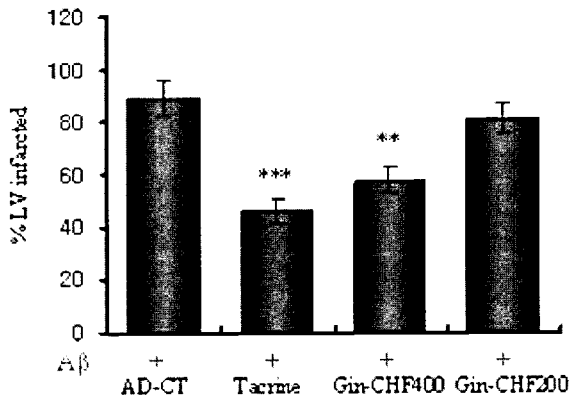


Fig. 1. Effects of Gin-CHF extract on the infarct size of  $\beta$ A-induced alzheimer's mice.

C57BL/6 mice were orally administered of Gin-CHF (400, 200mg/kg, p.o) and tacrine (10mg/kg, p.o) for 60 days. Control,  $\beta$ A-induced alzheimer's mice; Tacrine (10mg/kg, p.o). Cerebral infarction is visualized by 2,3,5-triphenyl-2H-tetrazolium chloride and then expressed as a percentage of the total area of the LV myocardium that was at risk (see Methods for details). Data represent means  $\pm$  S.E (N=3). Statistically significant value compared with  $\beta$ A-induced alzheimer's mice group (Control) data by T test (\* $p$ <0.05, \*\* $p$ <0.01, \*\*\* $p$ <0.001).

## 결과 및 고찰

### AD 병태 생쥐의 虛血상태에 미치는 효과

AD 병태 생쥐 뇌조직의 虛血 크기를 관찰한 결과, Fig. 1과 Fig. 2에서 보는 것처럼  $\beta$ A를 뇌에 주입한 대조군에서 虛血의 크기가  $89.3 \pm 6.8(\%)$ 이었고, tacrine 투여군은  $45.8 \pm 4.7(\%)$ 로 대조군에 비하여 유의성 있게 감소하였으며( $p$ <0.001), 인삼, 목과 혼합추출액(Gin-CHF) 400mg/kg 투여군도  $57.3 \pm 4.8(\%)$ 로 대조군에 비하여 유의성 있게 감소하였다( $p$ <0.05). 그리고 200mg/kg 투여군은  $81.3 \pm 5.9(\%)$ 로 대조군에 비하여 감소를 하였으나 통계적 유의차는 없었다.

### AD 병태 생쥐의 조직손상에 미치는 효과

AD 병태 생쥐 뇌조직의 손상을 관찰한 결과, 정상군은 hippocampus와 entorhinal cortex(EC) 그리고 fimbriaformix(FIFX)가 뚜렷이 나타났다. 그러나 대조군은 뇌조직의 염증과 병변으로 그 형태가 뚜렷하지 않으나, tacrine과 인삼, 목과 혼합추출액(Gin-CHF)을 투여한 실험군은 정상과 가깝게 뚜렷한 조직 형태를 갖추고 있었다(Fig. 3). 그리고 hippocampus의 neuronal line이 정상군은 뚜렷이 나타나지만 대조군은 뇌조직의 염증세포와 병변 등으로 그 형태가 뚜렷하지 않았다. tacrine을 투여한 실험군은 정상과 가깝게 뚜렷한 hippocampus의 neuronal line을 나타내고 있으며 인삼, 목과 혼합추출액(Gin-

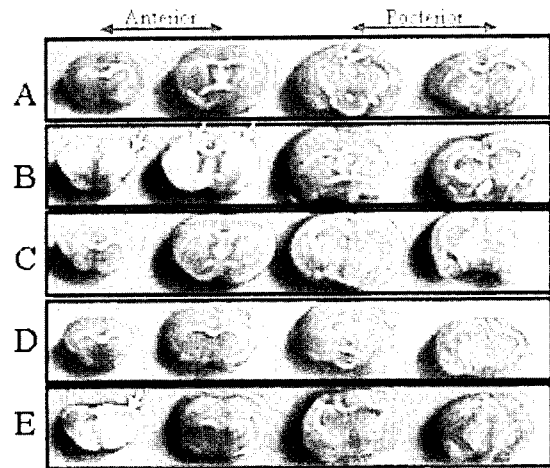


Fig. 2. Effects of Gin-CHF extract on the coronal section of  $\beta$ A-induced alzheimer's mice.

C57BL/6 mice were orally administered of Gin-CHF (400mg/kg, D), and 200mg/kg, E p.o) and tacrine (10mg/kg, p.o) for 60 days. Normal C57BL/6 mice was not treated (A).  $\beta$ A-induced alzheimer's mice (control, B); Tacrine (10mg/kg, p.o, C). Cerebral infarction is visualized by 2,3,5-triphenyl-2H-tetrazolium chloride. Normal tissues are stained as strong red color. Infarcted area is not stained as white color which localizes at cerebral cortices and caudoputamen. Infarction is widely distributed through 6-12 mm from frontal pole.

CHF) 투여 군에서도 희미하지만 hippocampus의 neuronal line이 나타났다(Fig. 4).

Hippocampus에 Fig. 4의 B panel에 나타난 바와 같이 조직에 astrocytes와 microglial 세포(화살표)가 침투되어 neuronal line이 사라지고 병변이 심화된 것을 볼 수 있었다. 그리고 tacrine과 인삼, 목과 혼합추출액(Gin-CHF)을 투여한 실험군은 정상과 가깝게 뚜렷한 astrocytes와 microglial 세포가 Hippocampus로 침투가 억제된 것을 알 수 있었다. 그리고 인삼, 목과 혼합추출액(Gin-CHF) 투여군인 D panel은 대조군에서 뇌의 虛血상태로 유도된 stratum orion, stratum radiatum, oligodendrocytes-like cells, astrocytes-like cell 등은 보였지만, 병변 부위에서 사라졌던 pyramidal cell layer, neurons 그리고 dentate gyrus 등은 회복된 것을 볼 수 있었다(Fig. 5).

### AD 병태 생쥐의 Hippocampus에 대한 면역조직화학 염색 분석

AD 병태에 따른 뇌의 현미경적 병리소견으로 특징적인 것은 노인성 반점(senile plaque)과 신경원섬유(neurofibrillary tangle)이다.

노인성 반점은  $\beta$ -amyloid 물질이 대뇌의 세포외부에 국소적

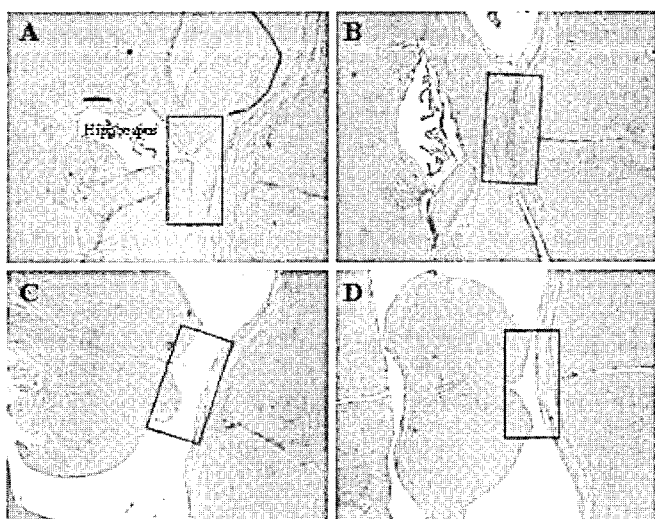


Fig. 3. Histological analysis of hippocampal lesions of  $\beta$ A-induced alzheimer's mice.

C57BL/6 mice were orally administered of Gin-CHF or Tacrine.HCl and the acquisition taining trial continued once a day for 60 days. Normal C57BL/6 mice (A) was not treated. Control,  $\beta$ A-induced alzheimer's mice (B); Tacrine (10mg/kg, p.o, C); Gin-CHF (400mg/kg, p.o, D), they were sacrificed, brain was fixed in 10% buffered formalin and embedded in paraffin. Paraffin sections were stained with hematoxylin/eosin. (Nikon, x40).

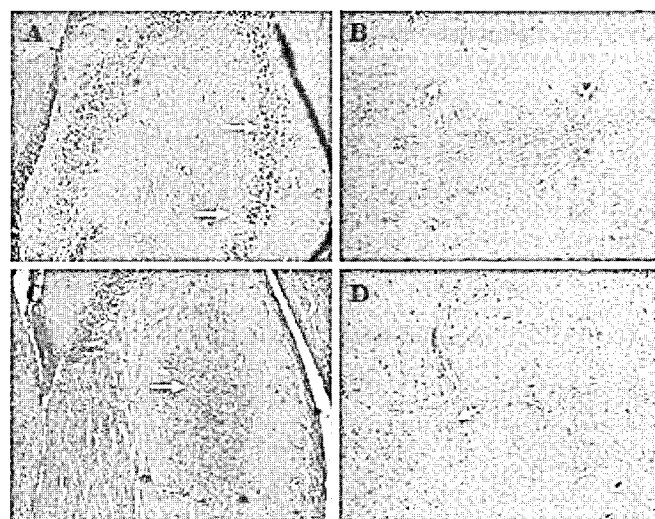


Fig. 4. Histological analysis of the neuronal loss of hippocampus of  $\beta$ A-induced alzheimer's mice.

C57BL/6 mice were orally administered of Gin-CHF or Tacrine.HCl and the acquisition taining trial continued once a day for 60 days. Normal C57BL/6 mice (A) was not treated. Control,  $\beta$ A-induced alzheimer's mice (B); Tacrine (10mg/kg, p.o, C); Gin-CHF (284mg/kg, p.o, D), they were sacrificed, brain was fixed in 10% buffered formalin and embedded in paraffin. Paraffin sections were stained with hematoxylin/eosin. (Nikon, x100).

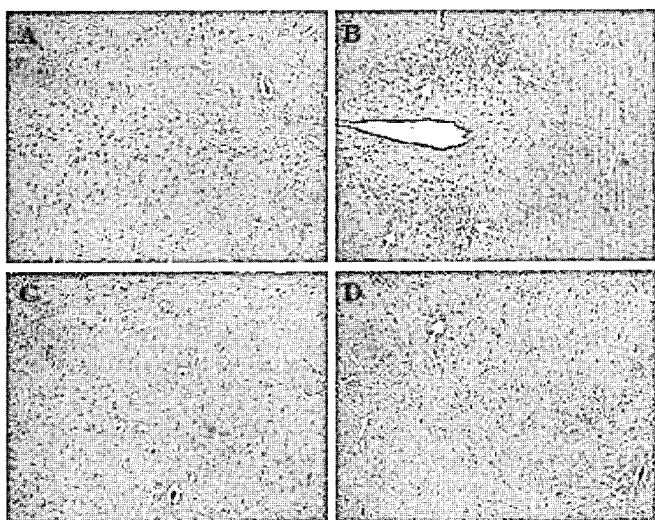


Fig. 5. Histological analysis of the presence of macrophage/microglia in the hippocampus of  $\beta$ A-induced alzheimer's mice.

C57BL/6 mice were orally administered of Gin-CHF or Tacrine.HCl and the acquisition taining trial continued once a day for 60 days. Normal C57BL/6 mice (A) was not treated. Control,  $\beta$ A-induced alzheimer's mice (B); Tacrine (10mg/kg, p.o, C); Gin-CHF (400mg/kg, p.o, D), they were sacrificed, brain was fixed in 10% buffered formalin and embedded in paraffin. Paraffin sections were stained with hematoxylin/eosin. (Nikon, x100).

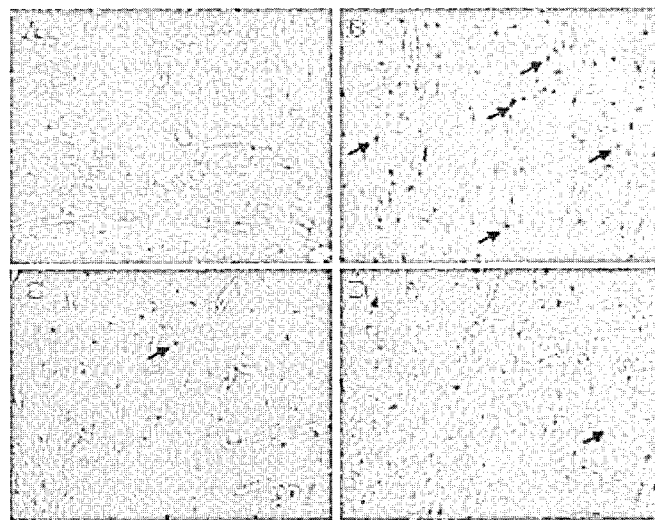


Fig. 6. Immunohistochemistry analysis of Tau protein tissue in the hippocampus of  $\beta$ A-induced alzheimer's mice.

C57BL/6 mice were orally administered of Gin-CHF or Tacrine.HCl and the acquisition taining trial continued once a day for 60 days. Normal C57BL/6 mice (A) was not treated. Control,  $\beta$ A-induced alzheimer's mice (B); Tacrine (10mg/kg, p.o, C); Gin-CHF (400mg/kg, p.o, D), they were sacrificed, immunohistochemical staining for Tau protein was performed on brain tissue sections. The brain specimens were embedded in OCT compound (Miles, Elkhart, IN), snap frozen in liquid nitrogen and then stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until use. Frozen sections cut in 6 mm were fixed in cold acetone ( $-20^{\circ}\text{C}$ ) for 10 min. After pretreatment with a solution of 0.1% sodium azide and 0.3% hydrogen peroxide for 10 min to inhibit endogenous peroxidase, the preparations were treated with blocking medium (10% normal goat serum in PBS). (Nikon, x100).

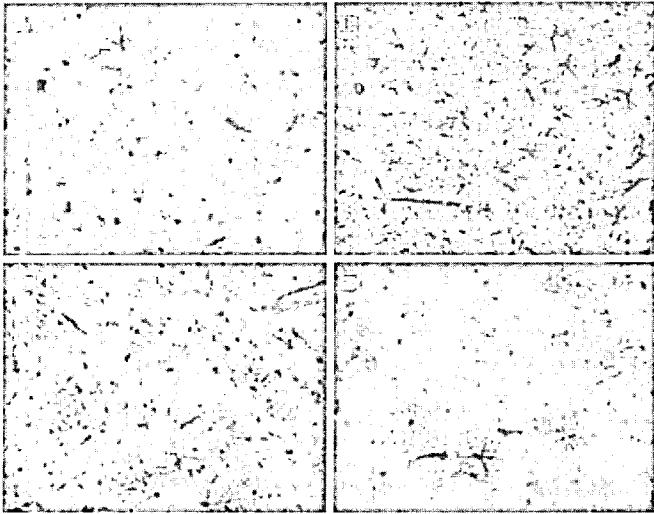


Fig. 7. Immunohistochemistry analysis of GFAP protein tissue in the hippocampus of  $\beta$ A-induced alzheimer's mice. C57BL/6 mice were orally administered of Gin-CHF or Tacrine.HCl and the acquisition taining trial continued once a day for 60 days. Normal C57BL/6 mice (A) was not treated. Control,  $\beta$ A-induced alzheimer's mice (B); Tacrine (10mg/kg, p.o, C); Gin-CHF (400mg/kg, p.o, D), they were sacrificed, immunohistochemical staining for GFAP protein was performed on brain tissue sections. The brain specimens were embedded in OCT compound (Miles, Elkhart, IN), snap frozen in liquid nitrogen and then stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until use. Frozen sections cut in 6mm were fixed in cold acetone ( $-20^{\circ}\text{C}$ ) for 10min. After pretreatment with a solution of 0.1% sodium azide and 0.3% hydrogen peroxide for 10min to inhibit endogenous peroxidase, the preparations were treated with blocking medium (10% normal goat serum in PBS). (Nikon, x100).

으로 집합된 것으로서 주변에 astrocyte와 microglia(GFAP)들이 모여 있다. 그리고 노인성 반질 안에 Tau 단백질과 neurite를 포함하는 neuritic plaque가 나타난다.

Neurofibrillary tangle은 과인산화된 Tau 단백질의 fillament가 세포체내에 축적되어 있는 것으로서 Alzheimer성 치매에서는 그 정도가 질병의 경중과 관련성이 있는 것으로 알려져 있다.

Fig. 6은 AD 병태모델의 뇌조직에 anti-Tau Ab로 면역조직화학염색을 하여 나타난 결과이다.

panel B인 대조군에서 Tau 단백질에 positive한 조직세포가 많이 보이고, tacrine(panel C)과 인삼, 목과 혼합추출액(panel D) 투여군에서는 Tau 단백질에 positive한 조직세포가 현저히 감소한 것을 볼 수 있었다. 그리고 Fig. 7은 glial fibrillary acidic protein(GFAP)로 정상교세포 특이 단백질에 대한 면역조직화학 염색을 한 결과로, 대조군인 panel B에서 GFAP 단백질에 positive한 정상교세포가 많이 보이고, tacrine(panel C)과 인삼, 목과 혼합추출액(panel D) 투여군

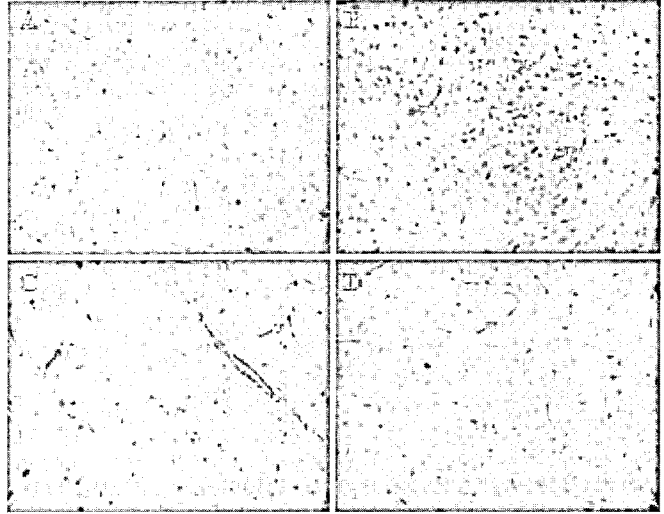


Fig. 8. Immunohistochemistry analysis of presenilin 1/presenilin 2 protein tissue in the hippocampus of  $\beta$ A-induced alzheimer's mice. C57BL/6 mice were orally administered of Gin-CHF or Tacrine.HCl and the acquisition taining trial continued once a day for 60 days. Normal C57BL/6 mice (A) was not treated. Control,  $\beta$ A-induced alzheimer's mice (B); Tacrine (10mg/kg, p.o, C); Gin-CHF (400mg/kg, p.o, D), they were sacrificed, immunohistochemical staining for presenilin 1/presenilin 2 protein was performed on brain tissue sections. The brain specimens were embedded in OCT compound (Miles, Elkhart, IN), snap frozen in liquid nitrogen and then stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until use. Frozen sections cut in 6mm were fixed in cold acetone ( $-20^{\circ}\text{C}$ ) for 10min. After pretreatment with a solution of 0.1% sodium azide and 0.3% hydrogen peroxide for 10min to inhibit endogenous peroxidase, the preparations were treated with blocking medium (10% normal goat serum in PBS). (Nikon, x100).

에서는 GFAP 단백질에 positive한 정상교세포가 현저히 감소한 것을 볼 수 있었다.

Fig. 8은 presenilin-1과 presenilin-2를 면역조직화학 염색을 한 결과로, 대조군인 panel B에서 presenilin-1/presenilin-2 단백질에 positive한 뇌조직세포가 많이 보이고, tacrine(panel C)과 인삼, 목과 혼합추출액(panel D) 투여군에서는 presenilin-1/presenilin-2 단백질에 positive한 뇌조직세포가 현저히 감소한 것을 관찰 할 수 있었다.

이상의 결과를 종합해 보면 인삼, 목과 혼합추출액(Gin-CHF)은 뇌조직의 虛血상태를 개선하고 虛血상태로 인한 뇌조직의 손상을 억제하는 것으로 나타났다.

따라서 인삼, 목과 혼합추출액(Gin-CHF)은  $\beta$ A의 과다 생성, 미신경교세포의 염증반응 cytokine의 과잉발현 등으로 인해 야기될 수 있는 AD와 choline성 신경세포의 퇴화에 의해 야기되는 기억력 감퇴에 대한 예방과 치료제로 활용될 수 있을 것으로 판단되며, 향후 정확한 기전에 대한 연구와 AD에 대한 인삼, 목과 혼합추출액(Gin-CHF)의 임상적 활용에 대한 연구가 지속적

으로 이루어져야 할 것으로 사료된다.

### 적 요

인삼, 목과 혼합추출액이  $\beta$ A로 유도된 AD 병태 모델에 미치는 영향을 관찰한 결과, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 인삼, 목과 혼합추출액은 AD 병변 뇌조직의 虛血 상태를 유의성 있게 개선하였고 虛血로 인한 뇌조직 손상을 억제하였다.

2. 인삼, 목과 혼합추출액은 AD 병변 뇌조직의 면역조직화학 염색법으로 Tau 단백질, GFAP 단백질, presenilin 1/presenilin 2 단백질의 발현 억제를 확인하였다.

이상의 결과로 미루어 보아 인삼, 목과 추출액은 AD의 예방과 치료에 사용될 수 있을 것으로 판단되며 정확한 기전에 대한 연구와 AD 치료에 있어서 인삼, 목과 혼합추출액의 임상적 활용에 대한 연구가 향후 지속적으로 이루어져야 할 것으로 사료된다.

### 인용문헌

Baddeley A.D., S. Bressi, S.D. Sala, R. Logie and H. Soinnler. 1991. The decline of working memory in Alzheimer's disease. *Brain* 114: 2521-2542.

Borchelt D.R., G. Thinakaren, C.B. Eckman, M.K. Lee, F. Davenport, T. Ratovitsky, C.-M. Prada, G. Kim, S. Seekins, D. Yager, H.H. Slunt, R. Wang, S.G. Younkin and S.S. Sisodia. 1996. Familial Alzheimer's disease-linked presenilin 1 variants elevate  $\beta$ A1-42/1-40 ratio *in vitro* and *in vivo*. *Neuron* 17: 1005-1013.

Breakfield X.O. and N.A. DeLuca. 1991. Herpes simplex virus for gene delivery to neurons. *New Biol.* 3: 203-218.

Foster N.L., R.C. Petersen, S.I. Gracon and K. Lewis. 1996. An

enriched-population, double-blind, placebo-controlled, crossover study of tacrine and lecithin in Alzheimer's disease. *Dementia* 7(5): 260-266.

Lemere C.A., F. Lopera, K.S. Kosik, C.L. Lendon, J. Ossa, T.C. Saido, H. Yamaguchi, A. Ruiz, A. Martinez, L. Madrigal, L. Hincapie, J.C. Arango, D.C. Anthony, E.H. Koo, A.M. Goate, D.J. Selkoe and J.C. Arango. 1996. The E280A presenilin 1 Alzheimer mutation produces increased  $\beta$ A 42 deposition and severe cerebellar pathology. *Nat Med.* 2(10): 1146-1150.

McGeer E.G. and P.L. McGeer. 1989. The importance of inflammatory mechanisms in Alzheimer disease. *Exp. Gerontol.* 33(5): 371-378.

Selkoe D.J. 1991. *Scientific American*. November : 68-72.

Whitehouse P.J., D.L. Price, R.G. Struble, A.W. Clark, J.T. Coyle and M.R. Delon. 1982. Alzheimer's disease and senile dementia ; loss of neurons in the basal forebrain. *Science*. 215(4537): 1237-1239.

강병수 외. 2000. 본초학. 영림사. 서울. pp. 272-273.

김보경 외. 1997. Alzheimer형 치태환자 2예에 對한 臨床的 考察. *동의신경정신과학회지* 8(2): 97-106.

김이화 외. 1997. 치태치료의 最近 研究動向에 關한 考察. *大韓鍼灸學會誌* 14(2): 124.

金知赫, 黃義完. 1992. 東醫精神醫學. 現代醫學書籍社. 서울. pp. 256-330.

김창민 외. 1999. 중약대사전. 정담출판사. 서울. pp. 4490-4497.

민성길. 1999. 최신 정신의학. 일조각. 서울. pp. 186-187.

변용찬. 1997. 치매노인의 현황과 정책과제. 보건복지포럼 제13호. pp. 35-42.

이가옥. 1994. 노인생활실태 분석 및 정책과제. 한국보건사회연구원. pp. 114-132.

이광우, 정희원. 1997. 임상신경학. 고려의학. 서울. pp. 199-210.

(접수일 2007. 6. 30 ; 수락일 2007. 7. 25)