

소양인 형방도적산과 양격산화탕의 항 스트레스효과에 관한 실험적 연구

이승엽 · 최애련 · 하진호 · 이정환 · 김관준 · 구덕모

대구한의대학교 한의과대학 사상체질과

Abstract

An Experimental Study on the Anti-stress Effect by Soyangin Hyeongbangdojeok-san and Yanggyeoksanhwa-tang

Lee Seung-Yeop, Choi Ae-Ryun, Ha Jin-Ho, Lee Jung-Hwan, Kim Pan-Joon, Goo Deok-Mo.

Dept. of Sasang Constitutional Medicine, College of Oriental Medicine, Daegu Haany Univ.

1. Objective

This study was done to identify the anti-stress effect of Hyeongbangdojeok-san (HDS), Yanggyeoksanhwa-tang(YST) in Soyangin.

2. Methods

Experimental animals were composed of YST, HDS+stress groups which were administered each by 200mg/kg, 400mg/kg and the Saline+stress group. On the 1st day, making the rats forced swim and on the 2nd day, applying Forced swimming test to the rats. After FST, the levels of Corticosterone in the blood were measured. For the study of learning retardation, memory ability and anxiety reaction, experimental animals were composed of YST, HDS+restraint stress groups which were administered each by 400mg/kg, no stress group and the Saline+restraint stress group. Restraint stress were applied 2 hours a day for 3 weeks. On the last day of the 3rd week, Elevated Plus Maze(EPM) was applied to the groups and Morris Water Maze(MWM) was applied to the groups for 7 days.

3. Results

1. As the results of measuring FST which reflects depression, the YST+stress group and the HDS+stress group showed significant effect in comparison with the Saline+stress group. The levels of Corticosterone in the blood were decreased only in the 400mg/kg YST+stress group.
2. As the results of measuring how long EPM which reflects anxiety reaction stayed in the open arm, there was the trend which can suppress anxiety reaction in the HDS+restraint stress group but no statistical significance. But there was any suppression of anxiety reaction in the YST+restraint stress group.
3. According to the result of MWM, the saline+restraint stress group showed the learning retardation which means increased time arriving at goal compared to the normal group at the second and third day of measurement. On the contrary, a learning retardation was significantly decreased in the YST+restraint stress group at the third day of measurement.
4. Among the Probe trial test a memory loss occurred in the saline+restraint stress group, but memory ability was significantly increased in the YST+restraint stress group.

4. Conclusion:

As the results above, Soyangin Yanggyeoksanhwa-tang has significant influence to the antidepressant effect, the learning retardation, the anxiety reaction and also in the Hormone level. Hyeongbangdojeok-san has significant influence to the antidepressant effect, in the Hormone level, but not to the learning retardation and anxiety reaction. prefer to drink cold water, and who are suffering from chronic gastritis.

Key Words : Soyangin, Yanggyeoksanhwa-tang, Hyeongbangdojeok-san, Anti-stress

I. 서론

스트레스는 삶에 있어서 중요한 요소임과 동시에 현대 사회의 재앙이다. Selye¹가 “스트레스 없이는 삶도 없다”라고 말한 것처럼, 과도한 스트레스는 일생 동안의 문제이며 위장관, 내분비 기관, 피부, 심혈관계의 물리적 손상을 일으킬 수 있다^{2,4}. 스트레스의 부정적인 영향으로 불안, 분노, 우울 등의 정신적 장애를 발생시키고, 또한 두통, 위궤양이나 구토, 간질환, 발진, 고혈압, 심장질환, 뇌졸중, 비만, 면역질환, 성기능 장애 등의 육체적 이상이 생길 수 있다고 알려져 있다⁴.

일단 스트레스가 인체에 가해지면 자율신경계의 교감신경이 활동을 하기 시작해서 부신수질에서는 epinephrine과 norepinephrine이, 부신피질에서는 steroid 계열의 호르몬이 방출된다. Steroid 계열인 corticosterone은 오늘날 특히 ‘스트레스 호르몬’이라 불리는데, 외부의 스트레스와 같은 자극에 맞서 몸이 최대의 에너지를 만들어 낼 수 있도록 하는 과정에서 분비되어 신체 각 기관으로 더 많은 혈액을 방출시키며, 그 결과 맥박과 호흡이 증가한다. 또한 근육을 긴장시키고 신속한 상황 판단을 하도록 하기 위해 정신을 또렷하게 하며 감각 기관을 더욱 예민하게 한다. 그러나 문제는 스트레스를 지나치게 받거나, 만성 스트레스가 되면 corticosterone의 혈중 농도가 높아지고, 그 결과 식욕이 증가하게 되어 지방의 축적을 가져오며, 혈압이 올라 고혈압의 위험이 증가하며, 근조직의 손상도 야기될 수 있다. 특히 정신적인 측면에서는 불안과 초조 상태가 이어질 수 있고 우울증과 기억장애, 학습장애등을 초래하는 것으로 알려져 있다.^{5,6}

사상의학을 창시한 李濟馬는 『東醫壽世保元』⁷ 『醫源論』에서 “옛날 醫師들은 心の 愛惡 小慾과 喜怒哀樂이 偏差된 것이 病의 原因이 되는 줄을 모르고, 다만 脾胃水穀과 風寒暑濕이 觸

犯하는 것만 病의 原因인줄 알았다.....” 라 하여 體質的 差異에서 나타나는 性情의 偏急과 心慾이 病의 原因임을 말하였다. 또한 「四端論」에서는 太少陰陽人의 臟腑大小와 喜怒哀樂의 性情과의 關係를 밝혀, 四象體質의 區分이 기본적으로 性情과 關係를 갖는 것으로 認識하였고, 「臟腑論」에서는 性情의 偏倚過不及狀態를 正直中和하는 것이 四象醫學의 治病의 原理인 治心하는 것이라 밝히고 있는데, 이와 같은 四象醫學은 心身醫學의 側面을 많이 가지고 있으며, 性情의 偏急現想에서 惹起되는 人體의 不均衡現想을 조절함으로써 疾病을 治療한다는 기본 인식에 바탕을 두고 있다. 이러한 관점에서 宋登⁸은 白鼠에 스트레스를 誘發하여 自律神經系의 機能 失調를 惹起시킨후 四象處方중 太陰人處方과 少陰人處方을 投與하여 有意한 結果를 報告하였고, 洪登⁹은 논문에서 太陰人 淸心連子湯이 抗스트레스 효과가 있다고 보고하였다. 이와 같이 最近에 漢藥을 이용한 스트레스에 대한 研究가 다양하게 이루어지고 있는데, 柴胡疏肝散¹⁰, 逍遙散¹¹, 淸火補心湯¹², 聰明湯¹³, 養神湯¹⁴ 및 安神藥¹⁵, 補血補氣藥¹⁶ 등의 抗스트레스 效果에 대한 臨床事例 및 實驗 研究들이 있으며, 韓方處方들이 스트레스의 神經內分泌系統의 傳達物質인 catecholamine의 血中, 尿中 含量變化와 胃潰瘍에 미치는 影響에 관한 研究들도 報告되어 있다.¹⁷⁻²⁰

그러나 少陽人 處方을 利用한 抗스트레스 研究 事例는 아직 報告된 바가 없어, 이에 著者는 少陽人 荊防導赤散, 涼膈散火湯이 스트레스로 인한 自律神經不調에 대한 效果 與否를 檢證하고자, Forced swimming test (FST)를 통한 憂鬱行動에 미치는 作用을 관찰하고, 血中 corticosterone량을 측정하여 스트레스 指標로 삼고, 白鼠에 구속 스트레스²¹로 學習 및 記憶障碍를 誘發시킨 후 Elevated Plus-Maze (EPM), Morris Water Maze (MWM)의 行動學的 變化를 觀察하여 유의한 結果를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 실험 재료 및 방법

1. 재료

1) 처방의 구성

약제는 00대학교 부속 한방병원 약제과에서 구입한 것을 엄선하여 사용하였으며, 처방은 『東醫壽世保元』에 수록된 형방도적산(이하 HDS), 양격산화탕(이하 YST)으로 1貼의 처방 내용과 용량은 다음과 같다 (Table 1, 2).

Table 1 Composition of Hyeongbangdojeok-san (HDS)

Herbal Name	Scientific Name	Weight(g)
生地黃	<i>Rehmannia glutinosa</i>	12
木通	<i>Akebiae Caulis</i>	8
玄參	<i>Scrophularia buergeriana</i>	6
瓜蒌仁	<i>Trichosanthes Kirilowii</i>	6
前胡	<i>Anthriscus aemula</i>	4
羌活	<i>Ostericum Koreanum</i>	4
獨活	<i>Aralia continentalis</i>	4
荊芥	<i>Schizonepeta tenuifolia</i>	4
防風	<i>Ledebouriella seseloides</i>	4
Total		52(g)

Table 2 Composition of Yanggyeoksanhwa-tang (YST)

Herbal Name	Scientific Name	Weight(g)
生地黃	<i>Rehmannia glutinosa</i>	8
忍冬藤	<i>Lonicera japonica</i>	8
連翹	<i>Forsythia Koreana</i>	8
山梔子	<i>Gardenia Jasminoides</i>	4
薄荷	<i>Mentha canadensis</i>	4
知母	<i>Anemarrhena asphodeloides</i>	4
石膏	<i>Gypsum</i>	4
荊芥	<i>Schizonepeta tenuifolia</i>	4
防風	<i>Ledebouriella seseloides</i>	4
Total		48(g)

2) 실험동물

생후 8주된 200-250g의 Sprague-Dawley계 수컷 백서를 본 연구에 사용하였다. 일주일 동안 실험실 내 사육실 조건에 적응하도록 하면서, 동시에 핸들링 절차를 통해 실험자와의 접촉에 익숙해 지도록 하였다. 쥐들은 일부 스트레스 절차를 제외하고는 3-4마리씩 사육 상자에서 지내도록 하였다. 사육실의 온도는 21±2 °C, 습도는 40~50%로 유지하였고, 사육실 내 환풍기와 공기정화기를 항시 가동시켰다. 밤과 낮의 주기는 12시간-12시간이 되도록 하되, 야행성인 쥐의 습성을 고려하여, 주로 실험이 진행되는 낮 시간이 밤주기에 해당되도록 조정하였으며 물과 먹이를 마음대로 먹을 수 있게 공급해 주었다.

2. 방법

1) 약물의 제조

각 처방 한 첩당 물 1300ml을 첨가하여 전기약탕기(대용약탕기)로 150분 동안 끓여 열수 추출하여 여과한 여액을 감압회전농축기를 사용하여 70°C에서 액량이 1/3가량 될 때까지 농축하고, 동결건조기에서 동결건조하여 각 탕약 건조 분말 형방도적산 5.9 g, 양격산화탕 4.3 g을 얻었다 (수득률 : YST = 8.96%, HDS = 11.35%).

2) 우울반응 검사 Forced Swimming Test (FST)

(1) 실험군 분류 및 약물 투여

실험동물을 실험군 (약물+Stress, n=10)과 대조군 (0.9% 생리식염수(saline+Stress, n=10)으로 분류하여, 실험군에는 각 약물을 saline에 용해시켜 200 mg/kg과 400 mg/kg (약물, n=10)의 용량으로 경구투여하고 대조군에는 약물대신 saline을 동일한 방법으로 투여하였다.

(2) 실험 방법

각 탕제의 항우울 활성을 확인하기 위하여 Porsolt 등이 기술한 강제수영법 (FST)를 사용하였

다. 높이 40cm 직경 20 cm되는 수조에 온도 25 ± 1 °C의 물을 20 cm가 되게 하였다. 시행 1일째 쥐를 각각 한 마리씩 수조에 넣고 15분간 강제 수영시켜 절망 상태에 빠지게 한 후, 대조군은 stress 직후 생리식염수를, 실험군은 stress 직후 각 약물을 투여하였다. 약물 투여는 다음날 강제수영 검사 (FST) 시행 24시간 전, 5시간 전, 1시간 전에 투여되었다. 시행 2일째 다시 수조에 빠뜨려 5분 동안 대조군과 실험군의 행동적 차이를 관찰하여, 강제수영을 하는 생쥐는 활동과 부동자세를 교대로 보이는데, 항우울제는 용량 의존적으로 부동자세를 보이는 시간(부동시간)을 감소시키므로, 부동시간을 측정함으로써 항우울 활성을 확인하였다.

3) 채혈 및 Corticosterone의 측정

FST 실험 완료 후 pentobarbital (0.1 ml/kg)을 복강 주사하여 마취시킨 다음 복대정맥으로부터 혈액을 채취하여 혈장을 분리하며 분석까지 -70°C에 보관하였다. 채취한 혈액을 4°C centrifuge에서 4,000 rpm으로 15분간 원심 분리하여 얻은 50 μ l의 혈장을 test tube에 옮기고 5 ml의 methylene chloride를 가한 후 밀봉하였다. 밀봉한 tube를 흔들어 혼합시킨 후 10분간 실온에 방치한 후, Kit를 이용하여 정량화하였다.

4) 불안 반응 검사 Elevated Plus Maze (EPM) test

(1) 실험군 분류 및 약물 투여

실험 동물은 스트레스를 가하지 않고 saline만 투여한 정상군 (normal group, N=8), saline를 투여하고 스트레스를 가한 대조군 (saline+stress group, N=9), 각 약물 투여한 후 스트레스를 가한 실험군 (N=9~10)으로 분류하였다. 3주 동안, 실험군에는 각 약물을 saline에 용해시켜 400 mg/kg의 용량으로 경구 투여하였고, 정상군과 대조군에는 약물대신 saline을 동일한 방법으로 투여하였다. 투약은 매일 한차례, 오전 9시에서 오전 10시 사이에 실시되었다.

(2) 스트레스 유발 방법 및 검액 투여

스트레스 유발 방법으로 실험동물을 비닐화합물로 만들어진 주머니로 구속하여 22 °C의 온도의 물에 담그는 방법(Immobilized and cold stress)을 이용하였다. 구속에 사용된 주머니는 삼각뿔 모양이며 실험용 쥐의 머리가 삼각뿔 방향으로 향하게 하여 투입시킨 후 꼬리만 밖으로 나오게 한 뒤 테이프로 고정시켰으며 삼각뿔 쪽 주머니를 호흡이 가능할 정도만 개방하였다. 이후 매일 10시부터 2시간동안 3주에 걸쳐 스트레스를 가하였다.

(3) 실험 방법

EPM은 검정색 아크릴로 만들어졌다. 장치는 두개의 open arm (40×10 cm)과 직각으로 교차된 두개의 closed arm (40 cm wall)으로 구성되었다. 네 개 arm의 교차지역은 10×10 cm로 만들어졌으며 전체 장치는 바닥에서 60 cm 높이에 위치되었다. 스트레스 유도 후 maze의 중앙 사각지역에 동물들을 위치시키고 open arm 방향으로 머리를 향하게 하여 5분간 자유롭게 maze를 탐색하도록 하였으며, open arm과 closed arm에서 소비한 시간을 각각 측정하였다.

5) 학습 및 기억 검사 Morris Water Maze (MWM) test

3주간의 구속 스트레스를 실시한 후 EPM 실험을 시행한 후 인지능력에 대한 검사를 하기 위해 MWM 장치에서 습득훈련 (Training trial test)을 거친 후 파지검사 (probe trial test)를 통해 집단 간 인지기능의 차이를 검사하였다. 실험동물을 적응시키기 위한 습득훈련은 먼저 원통형 수조 (직경 : 180 cm, 높이 : 50 cm)를 동서남북으로 4등분하고, 그 사분면 (quadrant) 중 한 곳 (between east and south)의 중앙에 도피대를 설치하였다. 수조에 22 ± 2 °C의 물이 30cm 높이로 채운 후 우유를 이용하여 물을 흐리게 하여 수면에서 도피대가 보이지 않게 하였으며, 수조 위 비디오카메라를 설치하여 전 실험 과정을 비디오 촬영하여 행동 분석에 사용하였다.

하루 4회씩 6일 동안 동물을 수조에 투입하여 도피대로 탈출할 때까지의 시간 (escape latency) 을 측정하였다. 이때 1분이 지나도록 도피대 위에 올라가지 못한 동물은 도피대를 찾을 수 있도록 위치를 알려주었다. 동물이 도피대 위에 올라간 후 도피대의 위치를 확인할 수 있도록 15초 동안 머물게 하였다. 동물을 훈련하는 순서는 난수표를 이용하여 매번 다르게 실시하였으며 동물이 수조의 벽면을 바라보게 하여 입수시켰다.

MWM 방법을 시작하여 6일간의 습득훈련을 완료한 후 7일째 되는 날 probe trial test를 하였다. probe trial test는 도피대를 제거한 후, 습득훈련과 동일한 방법으로 도피대가 있던 방향의 반대 방향 (between west and north)에서 쥐들을 입수시켜 60초간 수영을 하게 하였고, 60초 중 도피대가 있었던 사분원에 머문 시간인 배회 시간을 측정하였다.

6) 통계 처리

모든 측정값은 mean \pm S.E.M.으로 표현하였으며, 일원배치 분산분석 (one-way ANOVA)을 한 후 $P < 0.05$ 수준에서 Tukey test를 이용하여 각 실험군 평균치 간의 유의성을 검정하였다.

III. 결 과

1. FST에 미치는 영향

1) 양격산화탕

YST의 항우울 활성을 측정하기 위하여 백서를 이용한 FST을 실시하였다. FST에서 부동시간을 측정한 결과, 대조군과 비교하여 YST 200mg/kg 투여군에서는 약 65.5 % ($p < 0.01$), 400 mg/kg 투여군에서는 약 59.4 % ($p < 0.01$) 정도로 나타나, 각각 유의성 있는 감소가 관찰되었다(Fig. 1).

2) 형방도적산

HDS의 항우울 활성을 측정하기 위하여 백서

를 이용한 FST을 실시한 결과, FST에서 부동시간은 대조군과 비교하여 HDS 200mg/kg 투여군에서 약 82.0 % ($p < 0.05$), 400mg/kg 투여군에서 약 74.7 % ($p < 0.05$) 정도로 각각 유의성 있는 감소가 관찰되었다(Fig. 2).

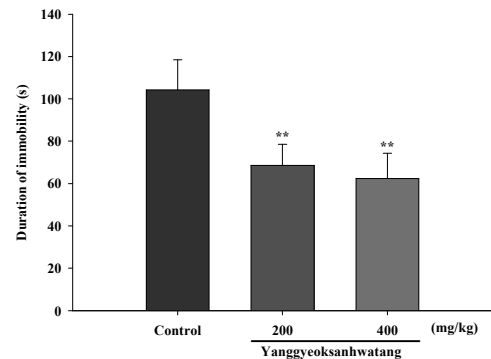


Fig 1 Antidepressive effect of treatment with Yanggyeoksanhwatang (YST) on the forced swimming test in rats. YST was orally treated 24h, 5h, and 1h prior to the test at designated dosage regimens. Data represent the means \pm SEM (n=10). **P < 0.01 versus saline treated control.

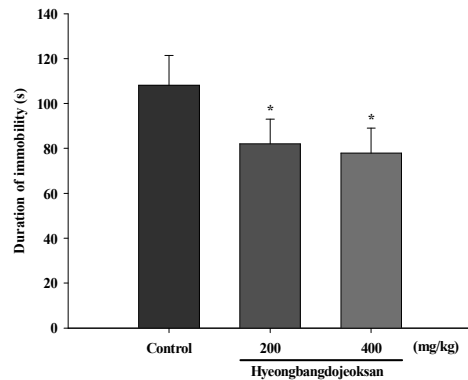


Fig. 2 Antidepressive effect of treatment with Hyeonbangdojeoksan (HDS) on the forced swimming test in rats. YST was orally treated 24h, 5h, and 1h prior to the test at designated dosage regimens. Data represent the means \pm SEM (n=10). *P < 0.05 versus saline treated control.

2. 급성 스트레스 유도 후 혈중 corticosterone의 농도에 미치는 영향

1) 양격산화탕

FST 실시 후, 혈액을 채취하여 혈중 corticosterone의 농도를 측정된 결과, 대조군에서는 $60.5 \pm 8.50 \mu\text{g/dl}$, YST 400 mg/kg 투여군에서는 $42.0 \pm 9.10 \mu\text{g/dl}$ 로 나타났고, control과 비교하여 YST 400 mg/kg ($P < 0.05$) 투여군에서 혈중 corticosterone의 농도를 유의성 있게 감소시켰다(Fig. 3).

2) 형방도적산

FST 실시 후, 혈액을 채취하여 혈중 corticosterone의 농도를 측정된 결과 대조군과 HDS 투여군 간의 유의성 있는 차이가 관찰되지 않았다(Fig. 4).

3. 만성 스트레스 유도 후 EPM test에 미치는 영향

1) 양격산화탕

구속 스트레스 후 나타나는 불안을 EPM test을 이용하여 확인하였다. EPM의 open arm에서 머문 시간을 측정하여 정상군에서의 open arm에서 머문 시간을 100%로 하였을 때, Saline+Stress군의 open arm에서 머문 시간은 $70.2 \pm 9.6 \%$ ($p < 0.05$)로 유의성 있게 감소하였고($*p < 0.05$), 반면에 YST+Stress군의 open arm에서 머문 시간은 $89.2 \pm 2 \%$ ($p < 0.05$)로 Saline+Stress군에 비하여 유의성 있는 증가를 관찰할 수 있었다(Fig. 5).

2) 형방도적산

Saline+Stress군의 open arm에서 머문 시간은 $70.2 \pm 9.6\%$ ($p < 0.05$)로 유의성 있게 감소하였고($*p < 0.05$), 반면에 HDS+Stress군의 open arm에서 머문 시간은 $75.2 \pm 8.7 \%$ ($p < 0.05$)로 Saline+Stress군과 비교하였을 때 유의성 있는 결과를 얻지 못했다(Fig. 6).

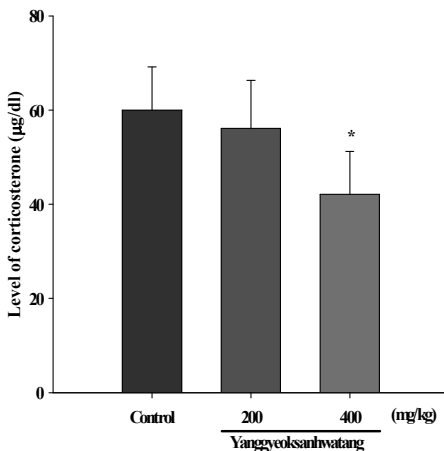


Fig. 3 Effects of Yanggyeoksanhwatang (YST) on level of corticosterone (n=10). Each bar represents mean \pm SEM of concentration after performing forced swimming test. * $P < 0.05$ versus saline treated control.

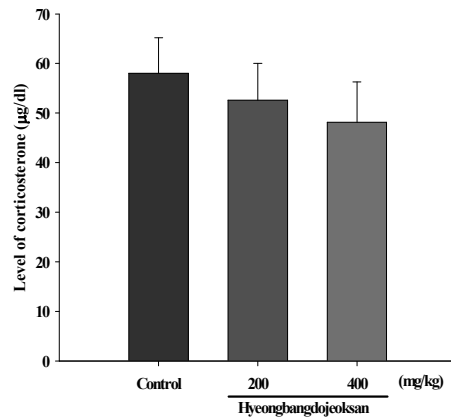


Fig. 4 Effects of Hyeonbangdojeoksan (HDS) on level of corticosterone (n=10). Each bar represents mean \pm SEM of concentration after performing forced swimming test.

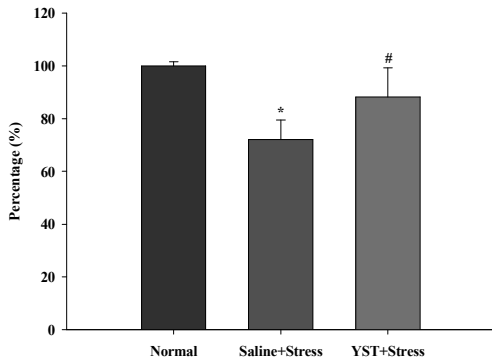


Fig. 5 Effects of Yanggyeoksanhwatang (YST) on elevated plus-maze test (n=9). Each bar represents mean \pm SEM of the percentage of time spent in open arm for 5 minutes after loading stress. The normal was not exposed to any stress and the Saline+Stress was Saline and stress treated group. YST+Stress was YST (400 mg/kg) and stress treated group. Normal vs Saline+Stress, *P<0.05. ; Saline+Stress vs YST+Stress, #P<0.05.

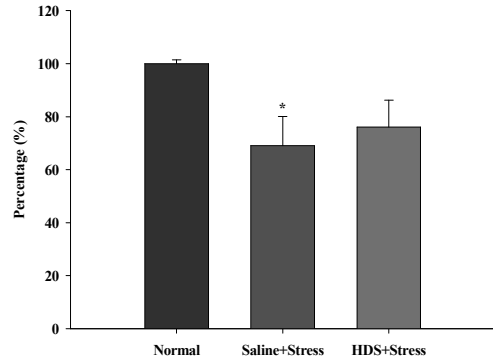


Fig. 6 Effects of Hyeonbangdojeoksan (HDS) on elevated plus-maze test (n=10). Each bar represents mean \pm SEM of the percentage of time spent in open arm for 5 minutes after loading stress. The normal was not exposed to any stress and the Saline+Stress was Saline and stress treated group. HDS+Stress was HDS (400 mg/kg) and stress treated group. Normal vs Saline+Stress, *P<0.05.

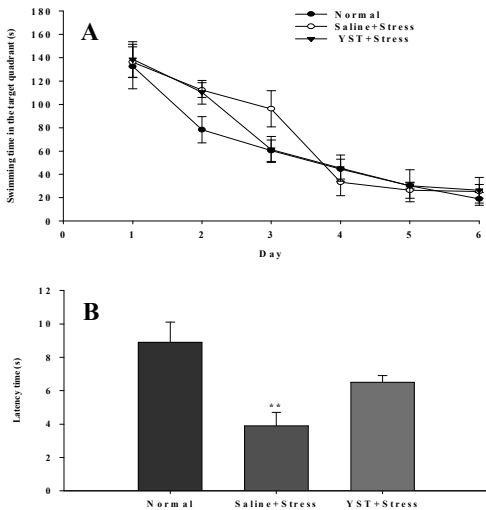


Fig. 7 Effect of Yanggyeoksanhwatang (YST) on the latency time in the training trial tests (A) and the swimming time (B) in the probe trial test of the Morris water maze task after loading a restraint stress for 7days in rats. The normal was not exposed to any stress and the Saline+Stress was Saline and stress treated group. YST+Stress was YST (400 mg/kg) and stress treated group. Normal vs Saline+Stress, **P<0.01. ; Saline+Stress vs YST+Stress, #P<0.01.

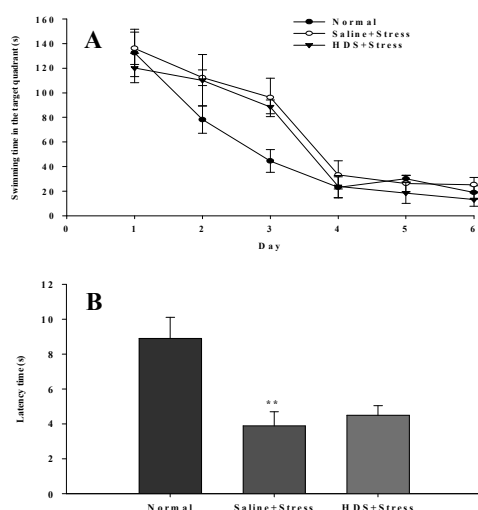


Fig. 8 Effect of Hyeonbangdojeoksan (HDS) on the latency time in the training trial tests (A) and the swimming time (B) in the probe trial test of the Morris water maze task after loading a restraint stress for 7days in rats. The normal was not exposed to any stress and the Saline+Stress was Saline and stress treated group. HDS+Stress was HDS (400 mg/kg) and stress treated group. Normal vs Saline+Stress, *P<0.05.

4. 만성 스트레스 유도 후 MWM test 에 미치는 영향

1) 양격산화탄

구속 스트레스에 의해 손상된 공간기억능력의 회복에 약물이 미치는 영향을 측정하기 위하여 Morris water maze test를 사용하였다. Training trial test 동안 실험 2일과 3일 째의 Saline+stress군의 escape latency가 정상군의 그것에 비해 escape latency가 더 연장되는 것을 확인할 수 있었으며 ($p<0.05$, $p<0.01$), YST(400 mg/kg)의 투여가 스트레스에 의하여 연장되는 escape latency를 정상 수준으로 감소시켰다($p<0.05$)(Fig. 7A).

또한 probe trial test 동안 측정하였던 배회 시간의 경우, Saline+stress군의 배회 시간은 정상군에 비해 현저히 감소되는 것이 관찰되었고($p<0.01$,

YST (400 mg/kg, $p<0.05$)의 투여에 의하여 배회 시간이 Saline+stress군에 비해 유의성 있게 증가 되는 것을 확인하였다(Fig. 7B).

2) 형방도적산

Training trial test 동안 실험 2일과 3일 째의 Saline+stress군의 escape latency가 정상군의 그것에 비해 escape latency가 더 연장되는 것을 관찰할 수 있었으며($p<0.05$, $p<0.01$), HDS (400 mg/kg)의 투여가 스트레스에 의하여 연장된 escape latency에 영향이 없음을 확인하였다(Fig. 8A).

또한 probe trial test에서도 역시 정상군에 비해 Saline+stress군의 배회 시간이 현저히 감소하였음을 알 수 있었고, HDS의 투여로 이를 극복하지 못하였다 (Fig. 8B).

IV. 고찰

스트레스란 18세기 초 고체물리학에서 고형 물체에 가해지는 물리적인 힘에 의해 물체표면의 연속성을 잃게 된 상태라고 정의하였던 개념인데, 1940년대 초 캐나다 의사 H.Selye가 의학에 도입하여 생체가 외부의 자극을 받으면 뇌하수체 전엽과, 부신에서 호르몬 분비가 일어나 반응한다는 스트레스 이론을 제창하였다⁶. Selye¹는 汎適應症候群 general adaptation syndrome의 학설에서 여러 형태의 상해, 자극이 가해져도 생체내에서는 같은 변화밖에 일어나지 않는 것은 상해, 자극의 차이에는 관계없이 같은 기전에 의하여 비특이적인 생물 반응이 일어나고, 이 기전으로 뇌하수체-부신계의 호르몬이 관계하고 있음을 주장했다.

의학적으로 보고된 스트레스에 의한 생리학적 반응인 시상하부-뇌하수체-부신계(hypothalamus-pituitary-adrenal gland; HPA axis)는 항상성을 위해 신경, 내분비, 면역작용을 조절하는 기능을 하고 있다²². 스트레스가 가해지면 자율신경계의 교감신경이 활동을 하기 시작하는데, 부신수질에서는

epinephrine과 norepinephrine이 혈중으로 방출되며, 시상하부는 부신피질자극 호르몬 放出 인자(corticotropin releasing factor; CRF)를 분비하여 뇌하수체 전엽을 자극하여 부신피질자극 호르몬(adrenocorticotrophic hormone; ACTH)을 방출하고, 방출된 ACTH는 부신피질에 분비되어 corticosterone을 방출하게 한다²³. Steroid계열인 corticosterone은 오늘날 특히 ‘스트레스 호르몬’이라 불리는데, 외부의 스트레스와 같은 자극에 맞서 몸이 최대의 에너지를 만들어 낼 수 있도록 하는 과정에서 분비되어, 신체 각 기관으로 더 많은 혈액을 방출시키며, 그 결과 맥박과 호흡이 증가한다. 또한 근육을 긴장시키고 신속한 상황 판단을 하도록 하기 위해 정신을 또렷하게 하며 감각 기관을 더욱 예민하게 한다²⁴. 그러나 문제는 스트레스를 지나치게 받거나, 만성 스트레스가 되면 corticosterone의 혈중 농도가 높아지고, 그 결과 식욕이 증가하게 되어 지방의 축적을 가져오며, 혈압이 올라고 혈압의 위험이 증가하며, 근조직의 손상도 야기될 수 있다. 특히 정신적인 측면에서는 불안과 초조 상태가 이어질 수 있고 우울증과, 기억장애, 학습장애 등을 초래하는 것으로 알려져 있다.

특히 실방핵(paraventricular nucleus; PVN)은 스

트레스에 반응하는 부위인데 corticosterone 자극 호르몬을 분비하는 뉴런이 집중되어 있어서, 혈중 corticosterone량을 측정하여 스트레스 반응 연구에 객관적인 지표로 삼고 있다. 이외에 스트레스 반응의 생화학적 지표로서 스트레스의 신경내분비계통의 전달물질인 catecholamine의 혈중, 뇨중 함량 및 TH, NE 같은 monoamine등도 사용하고 있다²⁵⁾. 이와 관련하여 韓方處方들이 catecholamine의 혈중, 뇨중 함량변화와 위궤양에 미치는 영향에 관한 연구 및 구속 스트레스를 가한 白鼠에 韓藥藥材를 투여 후 TH발현 연구등이 보고되어 있다¹⁷⁻²⁰⁾.

李濟馬⁷⁾는 『東醫壽世保元』 「性命論」에서 四象體質중 少陽人에 대하여 “少陽人 怒情이 宏抱而哀情이 促急하니 哀性而宏抱則氣注脾而脾益盛이오 哀情이 促急則氣激腎而腎益削하나니 少陽之臟局이 所以成形於脾大腎小也” 라고 하였으니, 즉 脾土를 脾火로 전환시켜서 腎水와 서로 相互 대화작용을 가지고 있는 것으로 보았는데, 少陰人이 腎水の 凝縮 潛藏력이 강하다고 보면, 少陽人의 脾火란 이와 반대되는 發散과 表達力이 많다고 본 것이다. 少陽人은 脾火가 旺盛하고 脾腎之陰이 不足해서 陰虛裏熱症이 생기게 되므로 胃受熱病이 나타나는데, 이것이 少陽人의 胃受熱裏熱病이다.

또한 『東醫壽世保元』 「胃受熱裏熱病論」에서 “平心靜思則 陽氣上升 輕清而 充足於頭面 四肢也 此 元氣也 清陽也 勞心焦思則 陽氣下陷 重濁而 鬱熱於頭面四肢也 此 火氣也 耗陽也” 라 하여 少陽人이 平心定思하면 陽氣가 맑고 가볍게 위쪽으로 올라가서 頭面四肢에 충족할 것이니 이것이 元氣요 清陽이며, 반대로 勞心焦思하면 陽氣가 아래로 떨어져서 重濁해지며 頭面四肢에 鬱熱되니 이것이 火氣요 耗陽이다 하여 清陽上昇을 강조하였는데, 治療法으로 裏熱을 식혀주고 補眞陰하여 腎局의 清陽을 上昇시켜주는 方法을 사용하였으며, 涼膈散火湯을 胃受熱裏熱病의 胸膈熱症을 治療하는 代表的인 處方으로 사용하였다⁷⁾.

涼膈散火湯의 處方構成을 살펴보면, 生地黃,

忍冬藤, 連翹, 梔子, 薄荷, 知母, 石膏, 防風, 荊芥 등으로 構成되어있는데, 石膏는 火熱을 抑制하고, 知母는 石膏의 짝으로 補陰의 方面에서 火熱로 인한 陰虛를 없애며, 生地黃으로는 中上焦의 火熱을 治하고, 忍冬藤과 連翹는 火熱로 인한 瘡毒症 病變을 다스리고, 梔子로 心胸의 증상을 除하고, 薄荷의 上向清利작용으로 火熱로 인한 頭痛을 治療하는 등, 이와 같이 上焦의 諸症에 관한 效능을 荊芥와 防風의 開通의 作用이 補助하게 되는 의미를 지녔다^{7,26,27)}. 涼膈散火湯에 대한 기존의 研究報告 중에서, 南²⁸⁾은 涼膈散火湯이 高血壓 및 高脂血症 治療와 豫防에 有用하다는 실험 논문을 발표 한 바 있고, 孫²⁹⁾은 涼膈散火湯이 腦血流 및 腦虛血 損傷에 有意의 效과가 있다는 연구를 발표하였고, 金³⁰⁾은 少陽人 中風환자의 不眠症에 涼膈散火湯의 效과가 있음을 발표하였고, 李³¹⁾는 蜘蛛膜下出血에 의한 腦基底動脈에 涼膈散火湯이 有意한 變化를 일으켰다고 報告하였으며, 金³²⁾은 涼膈散火湯이 鎮痛, 解熱, 鎮痙, 血壓降下의 作用에 有意한 效과가 있음을 報告하였다. 이와 같은 실험 報告들은 涼膈散火湯이 腦活動과 관련된 病症에 有意한 效과가 있음을 나타 내주는 데에 착안하여, 저자는 涼膈散火湯이 스트레스로 인한 憂鬱症, 不安, 學習能力, 記憶能力 등에 미치는 영향을 관찰하고자 本 實驗 研究에 着手하게 되었다.

荊防導赤散은 『東醫壽世保元』 「脾受寒表寒病論」에서 “少陽人 傷寒病 有再痛發汗而 愈者 此病 非再三感風寒而再痛發汗 三痛發汗也 少陽人 頭痛 腦強 寒熱往來 耳聾 胸滿 尤甚之證 元來如此 表邪深結 至於三痛然後 方解也 無論初痛再痛 三痛 用荊防導赤散”라고 하였으니, 表陰之氣가 내려오지 못하고 熱邪의 막힘을 받아서 일어나는 脾受寒表寒病중에, 太陽病으로부터 少陽傷風證으로 轉變한 頭痛, 胸膈煩燥한 證을 治療하는 代表的인 處方으로 荊防導赤散을 사용하였다. 또한 “膈內拒痛 手不可近 燥渴譫語者 結胸之最尤甚證也 飲水 水入即吐 心下硬滿 乾嘔 短氣者 次證也 凡結胸病...乾嘔 短氣而 藥不還吐者 不用甘遂 但用 荊防導赤散 加白茯苓 澤瀉 各一錢二三

服"라고 하였으니, 少陽病證의 심화된 병증인 少陽人의 熱室結胸證, 즉 胸脇苦滿에서 발진한 背心下痞硬痛의 증세와 더불어서 乾嘔 短氣 水入則吐의 증세가 나타날 때에 荊防導赤散을 사용하였다⁷.

荊防導赤散의 處方構成을 살펴보면, 生地黃, 木通, 玄蔘, 瓜蒌人, 前胡, 羌活, 獨活, 荊芥, 防風 등으로 구성되었는데, 生地黃은 入心腎하여 瀉火 清金하며, 木通은 心火를 내리며 清肺熱한다. 玄蔘은 清相火하며 補陰의 효과가 있으며, 瓜蒌人은 胸膈의 火를 瀉하여 煩滿症을 除去한다. 前胡는 建脾하며 降火下氣하는 작용이 있으며 羌活과 獨活로 下焦膀胱之邪를 구축하며, 荊芥 防風을 사용하여 胸膈과 頭目的 火를 發散시킨다. 處方의 構成을 볼때 荊防導赤散은 少陽人이 지니는 체질적인 특성을 고려한 清裏熱而降表陰의 효과를 지녔다고 할 수 있다^{7,26,27}. 荊防導赤散에 대한 연구는 드문편인데, 崔³³는 荊防導赤散의 鎮痛효과와 消炎, 利尿 효과에 대해 유의한 결과를 얻어 報告하였다.

現代的 스트레스로 인한 증상들이 涼膈散火湯과 荊防導赤散의 주치증 매우 유사한 면이 있고, 기존의 보고들에서도 위 처방들이 스트레스에 노출되었을 때 나타나는 질병에 효과적으로 억제할 것이라는 가능성을 제시하고 있다. 이를 착안하여 涼膈散火湯과 더불어 荊防導赤散을 사용한 본 연구에 착수하게 되었다.

최근 스트레스 연구에 의하면, 스트레스의 정도를 측정하는 실험 방법으로는 우울, 공간 기억 능력, 학습능력, 불안등을 측정하는 Morris Water Maze³⁴, Radial arm maze³⁵, Elevated plus maze³⁶, Forced Swimming Test³⁷ 등이 사용되고 있으며, 禁食, 寒熱, 電氣的 刺戟, 꼬리 매달기, 強制보행, 구속 등으로 지속적인 스트레스를 유도한 실험동물에게 韓方處方의 藥物을 투여한 후, 위와 같은 실험 방법을 시행하여 抗스트레스 효과를 관찰하는 실험이 진행되고 있다.

본 연구에서는 스트레스의 유도 혹은 스트레스 상황에서의 동물의 행동 및 생화리적인 변화에 관찰하여, 두 가지 代表的인 少陽人 處方이 그

변화들을 효과적으로 억제할 수 있는가를 확인코자 하였다. 급성 스트레스 유도 및 우울상황에서의 각 처방의 효과 확인을 위해 FST를 실시하였고, FST로 유도된 급성 스트레스에서의 그 척도로 血中 corticosterone의 농도를 측정하였다. 또한 白鼠에 구속 스트레스²¹로 불안과 기억 및 학습장애를 유도한 후 각각 Elevated Plus-Maze(EPM), Morris Water Maze(MWM)를 통해 행동의 변화를 관찰하였다.

지속적인 스트레스를 받은 白鼠들은 여러 가지 身體的인 반응들이 나타나는데, 憂鬱도 스트레스의 반응 중에 하나이다. Forced swimming test(FST)³⁷는 우울반응을 검사하는데 가장 보편적으로 사용되는 방법으로 15분간 강제 수영시켜 절망상태에 빠지게 한 白鼠들에 식염수와 涼膈散火湯, 荊防導赤散을 투여한 후 부동상태(immobility)를 측정하여 비교한 결과, 涼膈散火湯(200 mg/kg, $p < 0.01$; 400 mg/kg, $p < 0.01$)과 荊防導赤散(200 mg/kg, $p < 0.05$; 400 mg/kg, $p < 0.05$) 투여군에서 각각 약 40%, 25% 정도 부동시간의 유의성 있는 감소가 관찰되었다(Fig. 1 및 Fig. 2). 이들 결과를 통해 이 두 처방이 FST에 의해 유도되는 절망상태를 효과적으로 억제함을 확인할 수 있었다.

또한 FST로 유발된 급성 스트레스의 척도로 본 실험에서 혈중 corticosterone의 농도의 측정에서, 세 처방 중 涼膈散火湯(400 mg/kg, $p < 0.05$) 투여군에서만 약 30% 정도의 血中 corticosterone의 농도가 감소함을 확인할 수 있었는데(Fig. 3), 이들 결과를 통해 涼膈散火湯과 荊防導赤散이 FST에서 서로 다른 기전의 항우울활성을 갖는다고 고려해 볼 수 있다.

Lee등의 보고³⁸에 따르면 만성 스트레스에 노출된 mouse는 그렇지 않은 mouse에 비하여 EPM test에서 open arm에 머무는 시간의 비율이 감소한다고 되어있다. 본 연구에서도 이와 일치하는 결과를 얻었는데, 3주간의 구속스트레스 후 실시한 EPM test에서 스트레스를 겪은 백서는 그렇지 않은 백서에 비해 open arm에 머문 시간이 유의성 있게 감소되었는데($p < 0.05$), 이 결과를 통해

구속스트레스가 백서에게 불안을 유도한다고 확인할 수 있었고, YST(400 mg/kg, $p < 0.05$)의 투여가 스트레스에 의해 유도된 불안을 유의성 있게 억제하는 것으로 나타났다(Fig. 5). 그러나 HDS의 처리로는 구속스트레스로 유도된 불안의 억제가 관찰되지 않았다(Fig. 6).

MWM은 동물의 공간학습능력과 기억 능력을 검사하기 위한 방법이며, 주로 장기기억 능력을 측정하는 도구로서 동물의 주변에 있는 단서를 사용하여 공간기억을 측정하는 방법인데, Morris는 공간 기억이 해마의 형성에 의해 영향을 받고, 공간기억의 저하나 증강을 MWM으로 측정 가능하다고 주장한 바 있고, 또한 최근 연구에서 예측 및 도피가 불가능한 소음 스트레스를 rat에게 가했을 때, 해마의 신경세포의 long-term potentiation의 억제를 초래하고, 이는 MWM에서 공간 기억 능력에 장애를 유발한다고 보고 된 바 있다³⁹. 또한 백서에 만성 구속스트레스를 가하면 공간 기억에 영향을 미친다. 본 실험 연구에서도 획득시행 2,3일에서 스트레스에 노출된 대조군이 스트레스를 가하지 않은 정상군에 비해 표적지를 찾아가는데 걸린 시간(escape latency)이 증가하여 학습 지체가 관찰되었으며, 약물 투여후 스트레스를 가한 실험군 중에서 涼膈散火湯 투여군은 3일에서 학습 지체가 통계적으로 유의하게 줄어들었다. 그러나 荊防導赤散 투여군에서는 학습 지체를 개선하는 것으로 나타나지 않았다. 과지검사(Probe trial)에서도 대조군에서는 기억장애가 나타났고, 涼膈散火湯 투여군에서는 기억력의 유의한 증가가 관찰되었으나, 荊防導赤散의 투여군에서는 아무런 영향이 없었다. 즉 YST이 스트레스에 의한 escape latency 증가를 차단함을 알 수 있었다. (Fig. 7A, Fig. 8A). 또한 probe trial test에서 YST이 스트레스 상태에서 배회 시간을 유의성 있게 증가시켰음을 알 수 있었다(Fig. 7B, Fig. 8B).

Elevated Plus Maze(EPM)은 불안과 연관된 행동을 관찰하는 방법으로서 널리 이용되는 방법인데, 白鼠에게 3주간의 구속스트레스를 가한 마지막 날에 EPM을 실시하여 open arm에서 머문 시

간을 측정하였다. 荊防導赤散 투여군에서는 불안 반응에 대한 抑制효과와 경향성은 있었으나 통계적인 유의성은 없었다. 그러나 涼膈散火湯 투여군에서는 스트레스에 의한 불안 반응을 억제하는 것으로 나타났다.

이상과 같은 실험 결과로 볼 때 少陽人 涼膈散火湯은 항우울 효과와 급성스트레스에 의해 증가하는 혈중 corticosterone의 감소에 유효하며, 만성 스트레스로 유발된 공간 기억 장애 및 불안에 모두 유효적임을 확인하였으며, 荊防導赤散은 항우울 효과와 생화학적 호르몬 변화에는 효과가 있으나 공간기억능력 향상에는 유의한 영향을 미치지 않는 것을 확인하였다. 이들 少陽人 涼膈散火湯과 荊防導赤散이 어떤 기전을 통해 스트레스와 관련되어 일어날 수 있는 내분비 장애나 활동 장애에 대한 예방 또는 치료의 효과를 나타내는지 아직 알 수 없으나 스트레스로 인한 증상들을 완화시키는 데 효과가 있다고 사료된다.

V. 결론

저자는 少陽人 涼膈散火湯, 荊防導赤散의 항스트레스 효과를 확인하고자, Forced Swimming Test를 통한 白鼠의 우울 행동 변화를 관찰하고, 혈중 corticosterone 양의 변화를 측정하였다. 또한 구속스트레스를 가한 白鼠에게 각각 처방을 투여한 후 Elevated Plus Maze와 Morris Water Maze를 이용하여 행동 변화를 관찰한바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 우울과 불안반응 검사인 강제수영 검사(Forced Swimming Test)에서는 荊防導赤散과 涼膈散火湯이 저농도와 고농도에서 각각 유의한 효과를 보였고, 涼膈散火湯 투여군이 荊防導赤散 투여군보다 높은 유의성을 나타내었다. 혈중 corticosterone 수치는 고농도로 투여된 涼膈散火湯 투여군에서만 유의하게 감소되었다.

2. 불안반응의 측정치인 EPM의 open arm에서 머문 시간을 측정할 결과, 荊防導赤散 투여

군에서는 불안반응에 대한 억제효과의 경향성은 있었으나, 통계적인 유의성은 없었다. 그러나 涼膈散火湯 투여군에서 스트레스에 의한 불안반응을 억제하는 것으로 나타났다.

3. 공간정보 외의 단서들을 통제하고 장기기억 능력의 손상을 측정할 수 있어 공간기억능력을 측정하는 방법인 Morris Water Maze의 획득시행 2, 3일에서 대조군이 정상군에 비해 표적지를 찾아가는데 걸린 시간이 증가하여 학습지체가 관찰되었으며, 실험군 중 涼膈散火湯 투여군은 3일에서 학습 지체가 통계적으로 유의하게 줄어들었다. 그러나 荊防導赤散 투여군에서는 학습 지체를 개선하는 것으로 나타나지 않았다.

4. 과제검사(Probe trial)에서도 대조군에서는 기억장애가 나타났고, 실험군에서는 기억증진 효과가 현저하게 관찰되었다. 涼膈散火湯 투여군에서도 기억력의 유의한 증가가 관찰되었다. 그러나 荊防導赤散 투여군에서는 영향이 없었다.

이상과 같은 실험 결과로 볼 때 少陽人의 處方中, 涼膈散火湯은 항우울 효과와 생화학적 호르몬 변화에도 유의한 영향을 미치며, 공간 기억능력 및 불안반응 억제에 모두 유의한 효과가 있음을 확인하였으며, 荊防導赤散은 항우울 효과와 생화학적 호르몬 변화에는 효과가 있음을 확인하였다. 따라서 少陽人 涼膈散火湯과 荊防導赤散은 스트레스로 인한 증상들을 완화시키는 데에 효과가 있다고 사료된다.

VI. 참고문헌

- Selye, H. Stress. Acta Inc, Canada, 1950.
- Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. JAMA. 1992;267:1244-1252.
- Breier A, Albus M, Picker D, Zahn T.P, Wolkowitz OM, Paul SM. Controllable and Uncontrollable Stress in Humans. Alterations in Mood and Neuroendocrine and Psychophysiological Function. Am. J. Psychiatry. 1987;144:11-19.
- Hurst MW, Jenkins CD, Rose RM. The Relation of psychological stress to onset of medical illness. Ann. Rev. Med. 1976;27: 301-312.
- 楊秉煥. 스트레스와 정신신경내분비학. 한양대학교 정신건강연구소, 서울, 1985:81, 89.
- 楊秉煥 外. 스트레스 研究. 하나 의학사, 서울, 1999.
- 全國韓醫科大學 四象醫學教室. 四象醫學. 집문당, 서울, 2004:156-157.
- 宋正模, 宋一炳, 高炳熙. 太少陰人의 處方이 스트레스 유발 白鼠의 自律神經機能에 미치는 影響. 사상체질의학회지. 1995;7(2): 183-212.
- 洪錫喆, 高炳熙, 宋一炳. 太陰人 清心連子湯의 항스트레스 효과에 관한 實驗的 研究. 사상체질의학회지. 1995;7(2):227-240.
- 文流模. 柴胡疏肝散의 항 스트레스에 관한 실험적 연구. 경희대학교 대학원, 1990.
- 최혁. 소요산의 항스트레스 활성화전에 관한 研究. 원광대학교 대학원, 2005.
- 조충훈. 청화보심탕이 우울증 모형동물의 절망행동, 불안 및 뇌의 TH 와 c-Fos 발현에 미치는 효과. 경희대학교 대학원, 2003.
- 김영옥. 총명탕이 건망유도백서의 학습과 기억에 미치는 영향. 대전대학교 대학원, 1999.
- 윤지연. 양신탕의 항스트레스 효과에 대한 실험적 研究. 대전대학교 대학원, 2004.
- 하은귀. 용안육의 구속 스트레스 생쥐뇌의 Norepinephrine 함량에 미치는 영향. 경원대학교 대학원, 2002.
- 윤종태. 숙지황이 생쥐의 기아 stress에 미치는 영향. 경원대학교 대학원, 2003.
- 姜賢根. 滋陰健脾湯이 拘束 스트레스 흰쥐의 胃潰瘍 및 血中 Catecholamine 含量에 미치는 影響. 慶熙大學校 大學院, 1992.
- 金成郁. 香附子八物湯이 拘束 stress 흰쥐의

- 體重 및 血漿 Catecholamine 含量에 미치는 影響. 慶熙大學校 大學院, 1995.
19. 金永源, 金知赫, 黃義完 : 補血安神湯이 拘束 스트레스 環위의 胃潰瘍 및 血中 Catecholamin 含量에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集. 1991;14:413-430.
 20. 金知昱. 補血安神湯이 拘束 스트레스 環위의 腦剖韋別 Catecholamine 含量에 미치는 影響. 慶熙大學校 大學院, 1993.
 21. Haan ML, Bannnon MJ. Stress-induced c-fos expression in the rat locus coeruleus is dependent on neurokinin 1 receptor activation. *Neuroscience*. 1999;94(4):1183-1188.
 22. 서유현, 임정규, 박찬웅. 시상하부-뇌하수체-부신계 조절에 대한 Momoamine 신경전달물질의 역할에 관한 研究. 대한약리학잡지. 1983;19(2):45-55.
 23. 姜斗熙. 生理學. 新光出版社, 서울, 1992.
 24. 豫防醫學과 公衆保健. 豫防醫學과 公衆保健 編輯委員會. 癸丑文化社, 서울, 1995: 132-145.
 25. 姜永健. 구속스트레스로 유발된 기억손상에 대한 맥문동의 신경보호 효능. 원광대학교 대학원, 1995.
 26. 廉泰煥. 東醫四象處方集. 행림출판, 서울, 1963.
 27. 尹吉榮. 四象體質醫學論元. 명보출판사, 서울, 1986.
 28. 남창규. 양격산화탕이 고혈압 및 고지혈증에 미치는 영향. 대전대학교 대학원, 1995.
 29. 손상근. 涼膈散火湯이 腦血流 및 腦虛血 損傷에 미치는 영향. 사상체질의학회지. 2001; 13(2):165-176.
 30. 김혁, 양상묵, 김달래. 소양인 증풍환자에 병발된 불면증에 涼膈散火湯을 투여한 證例. 사상체질의학회지. 2002;14(3):167-173.
 31. 이동원. 지주막하출혈에 의한 뇌기저동맥 변화에 미치는 涼膈散火湯의 효과. 동국대학교 대학원, 1998.
 32. 金鎭成. 涼膈散火湯의 效能에 관한 實驗的 研究. 사상체질의학회지. 1989;1(1):113-123.
 33. 崔炳一. 少陽人 荊防導赤散의 效能에 관한 實驗的 研究. 사상체질의학회지. 1990;2(1):167-176.
 34. Brandeis R, Brandys Y, Yehuda S. The use of the Morris Water Maze in the study of memory and learning. *Int. J. Neurosci*. 1989;48(2):29-69.
 35. Olton DS. Mazes maps and memory. *American Psychologist*. 1979;34:583-596.
 36. Dawson GR, Tricklebank MD. Use of the elevated plus maze in the search for novel anxiolytic agents. *Trends Pharmacol Sci*. 1995;16(2):33-36.
 37. David DJ, Bourin M, Hascoet M, Colombel MC, Baker GB, Jolliet P. Comparison of antidepressant activity in 4- and 40-week-old male mice in the forced swimming test: involvement of 5-HT1A and 5-HT1B receptors in old mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001; 153(4):443-449.
 38. Lee S, Kim DH, Jung JW, Oh JH, Park, HJ, Park, C, Huh, Y, Cheong JH, Oh TH, Ryu JH. Schizandra chinensis and Scutellaria baicalensis counter stress behaviors in mice. *Phytother Res*. 2007.
 39. Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods*. 1984;11:47-60.