J of Oriental Neuropsychiatry 2013:24(3):293-308
Original article http://dx.doi.org/10.7231/jon.2013.24.3.293

구속스트레스로 불안과 우울증상을 일으킨 백서에서 죽여의 개선 효과

유윤선, 박종민, 고인성*, 강형원, 유영수

원광대학교 한의과대학 신경정신과학교실, 동서한방병원 한방신경정신과*

The Anxiolytic, Anti-Depressive Effects Using *Bambusae Caulis in Taeniam* Extract in Rat Chronic Immobilization Stress Model

Yun-Sun Lyu, Jong-Min Park, In-Sung Ko*, Hyoung-Won Kang, Yeoung-Su Lyu

Department of Oriental Neuropsychiatry Medicine, College of Oriental Medicine, Won-Kwang University
**Department of Oriental Neuropsychiatry, Dongseo Oriental Medical Center*

Abstract

Objectives :

The *Bambusae Caulis in Taeniam* has been used in traditional oriental medicine to treat a variety of mental disorders including anxiety and depression. The purpose of present study is to observe the changes which take place in the body in stressful situations and to compare the anti-depressive, anxiolytic and anti-stress effect of *Bambusae Caulis in Taeniam* in different doses.

Methods :

This study was performed to evaluate the effects of *Bambusae Caulis in Taeniam* in the immobilization stress model in rats. Twenty-five rats were divided into 5 groups of 5: control, stress, low dose administration (75 mg/kg), medium dose administration (150 mg/kg) and high dose administration (225 mg/kg). The four groups other than the control group were placed in an immobilization stress test, and distilled water (control) or *Bambusae Caulis in Taeniam* extract was administration orally for 2 weeks. After treatment, the despair and anxiety behavior of rats were measured by open field test, forced swimming test, weight gain, contents of 5-HT in raphe nucleus and adrenal gland weight.

Results & Conclusions :

As a result of evaluation by measuring five aspects, FST, OFT, weight gain, 5-HT contents and adrenal gland weight, *Bambusae Caulis in Taeniam* has significant antidepressant, anxiolytic, anti-stress effects.

Key Words:

Bambusae Caulis in Taeniam, Restrict stress, Antidepressant, Anxiolytic, FST, OFT, 5-HT.

Received : August 1, 2013; Revised : August 22, 2013; Accepted : August 22, 2013

Correspondence : Yeoung-Su Lyu, Department of Oriental Neuropsychiatry Medicine, Wonkwang University Oriental Medicine Hospital, 2-142-1, Deokjin-dong, Deokjin-gu, Jeonju, Korea.
Tel : +82-63-270-1021, Fax : +82-63-270-1594, E-mail : yslyu@wonkwang.ac.kr

I. 서론

스트레스 반응모델은 생체에 가해진 각종의 유해인자에 대한 생체의 반응과 그에 따른 방어반응으로 설명되는 개념이며, 생체 반응의 증후군들을 stress, 또는 general adaptation syndrome 이라고 정의한다[1-4].

한의학에서 질병관은 內因, 外因, 不內外因이 과도하거나 생체자체의 저항력이 약해졌을 때, 또는 이들의 복합적 작용이 stressor로 기능하여 병이 발생하며, 이들 stress로 유발되는 질환은 정기와 사기의 우열에서 비롯된다고 보았다. stressor는 六氣의 부조화나 情緖의 偏急 등으로 생각되며 이것이 정기의 허실을 틈타 인체에 병리적 반응을 일으킬 때 六淫邪, 七情傷 등으로 표현된다[5,6]. 우울과 불안도 이러한 병적 스트레스 반응의 일부분으로 볼 수 있는데, 직접 생명에 위협을 주는 위기, 또는 만성적 스트레스가 이를 야기한다고 알려져 있다[7,8].

Rat의 구속 스트레스 모델은 인간의 우울 장애와 연관된 행동학적 생물학적 연관들을 연구하기 위하여 Rat에게 물리적 스트레스와 정신적 스트레스를 동시에 가하는 방법이라고 알려져 있다[9]. 또한 본 연구에서는 우울, 불안에서 나타나는 행동양상의 변화를 관찰하기 위한 실험으로 FST (Forced Swimming Test)와 OFT (Open Field Test)를 진행하였다.

한약재의 항 우울 및 항 불안 효과에 대해 살펴보면, 적작약[10], 청피[11], 지골피와 목단피 복합제[12], 구기자[13], 인삼과 향부자[14]의 항우울 효과가 보고된 바 있고, 천궁[15]과 홍삼[16], 시호[17], 그리고 천마[18], 현삼[19]의 항불안 효과를 밝힌 연구도 있다.

죽여는 벼과에 속한 다년생 상록교목, 관목인 왕대와 솜대 및 동속 근연식물의 녹색외피를 제거하고 줄기의 중간층의 것을 긁어모은 것이다[20]. 죽여의 항우울효과, 항스트레스 효과에 대한 연구도 보고된 바 있는데, CMS 모델에 대한 죽여와 St. John's wort의 항우울효과를 비교한 연구를 진행한 결과 유의하게 St. John's wort보다 좋은 항우울효과를 보였고[21], 치자시탕과 치자시탕 가 죽여의 구속스트레스 모델에서 항 스트레스 효과를 비교하였을 때 치자시탕가 죽여가 유의하게 더 좋은 효과를 보였다는 연구 결과도 있다[22]. 기타 죽여의 약리활성과 성분[23], 화학적 특성과 항미생물 활성[24], 고지혈증[25]에 대한 연구도 있다.

그러나 아직 구속스트레스 모델에서 죽여의 투여용량에 따른 비교연구와 죽여를 투여한 후 체내 내분비계와 뇌 내 생화학적 변화, 체중 변화 등에 대해 자세한 연구는 이루어지지 않은 상황이다.

이에 저자는 죽여에 대한 그동안의 연구 결과를 토대로 죽여가 항우울, 항불안효과를 보일 것으로 판단하여 스트레스로 인해 발생한 생체 내 변화를 체중 및 부신 무게 변화, HPA axis, 모노아민계, 행동관찰 측면에서 더욱 자세히 밝혀내는 한편 죽여의 투여용량을 달리하여 효능을 비교 분석하기 위해 다음과 같은 연구를 수행하여 그 결과를 보고하는 바이다.

II. 연구대상 및 방법

1. 실험 동물

8주령 수컷 흰쥐(Sparague-Dawley species)를 구입하여(SamTaco Co., Korea), 실험실 환경에 1주일 동안 적응시킨 후 연구에 사용하였다. 사육 환경은 오전 7시부터 오후 19시까지 빛이 공급되고, 실험이외 시간에는 물(Purified tap water)과 사료(Rodent chaw, Purina Co., Korea)는 충분하게(ad-libitum) 공급하였다.

실험군은 실험 첫째 날의 체중을 기준으로 라틴스퀘어(Latin square method)방법으로 배정하였으며, 대조군(Control)은 일반적인 사육실 환경에서 아크릴로 제작된 사육시설에서 사육하였고, 스트레스군(Stressed)은 구금 스트레스에 매일 반복적으로 2주일 동안 노출되도록 하였다. 실험군은 스트레스군에 대해서 죽여 추출물을 매일 투여하였으며, 죽여의 농도에 따라 세 군으로 구분하였다.

실험동물의 이용은 원광대학교 실험동물윤리위원회에서 제공하는 실험동물사용에 관한 윤리지침을 준수하였다.

2. 구금스트레스 노출

스트레스군은 아크릴로 제작된 반원통형의 속박장치(acrylic hemi-cylindric restraint cage, Ratus Co., USA)에 매일 오전 10시부터 오후 13시까지 3시간 동안 14일 동안 노출하였으며, 이 기간 동안 음식물의 섭취를 제한한 만큼 대조군의 경우도 사료와 물 공급을 제한하였다. 매일 스트레스 자극을 시행하기 직전에 체중을 측정하였으며, 스트레스 노출이 종료된 후 실험동물은 원래의 사육장으로 복귀 시키고 일반적인 사육환경을 유지하였다.

3. 개방장소 탐색활동도 측정(Open field activity test)

2주일 동안 구금스트레스에 의한 자극이 끝난 다음날부터 실험동물은 open-field activity monitor system (ENV-520, Med Associates Inc., USA)을 이용하여 새로운 공간에 노출된 경우 나타나는 탐색행동을 측정하였다. 장치는 투명아크릴로 제작된 상자를 백색 광원아래 위치시키고, 실험동물의 움직임을 2.54 cm 간격으로 설치된 적외선 탐지장치를 이용하여 모니터링 하는 것으로, 보행활동도(ambulatory activity), 반복활동도(stereotypic activity), 일어서기(rearing) 등을 횟수와 시간으로 분석할 수 있는 프로그램이 구비되어 있다.

실험동물을 새로운 공간에 노출시킬 때 나타나는 행동양상은 타고난 행동(innate behavior)으로서 일반적인 학습되어진 행동(learned behavior)과는 구별되는데, 본 연구에서는 5분 동안의 전체 활동정도를 분석요인(parameters) 별로 구분하여 관찰하였다.

또한 동일한 활동도 측정상자에 24시간 간격으로 2회 반복하여 노출시킴으로 환경에 대한 기억과 학습정도를 행동분석을 통해 살펴보고 비교하였다.

4. 강제수영검사(Forced swim test)

2주일 동안 구금스트레스에 의한 자극이 끝난 다음날부터 실험동물은 직경 40 cm 원통형 수조(pool)에서 강제수영검사를 수행하였다.

강제수영검사는 탈출할 수 없는(inescapable) 수조에서 나타나는 무력(helplessness)의 정도를 검사하는 도구로서 우울의 정도에 대한 계량화를 위한 실험이다. 실험동물은 최초 수영하기 전에 일반적인 신경학적 검사를 수행하였으며, 구금 스트레스는 실험동물에서 신경학적 이상 증상을 초래하지는 않았다.

5. 결과분석

결과는 평균±표준오차(standard error of mean)로 표기하였으며, 실험군 사이의 통계학적 비교는 분산분석(analysis of variance)과 적절한 사후검정(*post-hoc* test)을 시행하였으며, 유의수준은 95% 신뢰도를 적용하였다.

III. 결과

1. 구금 스트레스와 체중증가

죽여추출물 투여 실험에 들어가기 전 측정한 실험동물의 몸무게는 각각의 실험군 사이에 차이는 존재하지 않았으나, 흰쥐에게 구금스트레스를 투여한 3일부터 체중 증가 정도에는 변화가 관찰 되었다. 2주 동안의 구금 스트레스에 의한 체중증가 정도의 변화에는 대조군(Control group)에 비해 구금 스트레스군(Stressed)의 체중 증가의 감소정도가 유의하게 관찰되었으며($p=0.001$), 구금 스트레스와 함께 죽여추출물을 투여 받은 실험군도 대조군에 비해서 유의한 감소가 관찰되었다(Fig. 1).

2. 개방공간 활동도 검사

투명아크릴로 만들어진 개방공간 활동도 검사장치에 노출된 실험동물은 불안요소를 느끼게 되며, 조심스런 탐색활동을 나타내는데 이것은 타고난 행동양식(innate behavioral pattern)으로 간주된다. 첫 번째 날 최초 노출되었을 때 5분 동안의 보행활동도를 측정한 결과 대조군은 1,722±284.9, 구금스트레스군 1,892±126.1, 고농도 죽여 및 구금스트레스군 1,880±222.1, 중농도 죽여 및 구금스트레스군 1,752±337.1, 그리고 저농도 죽여 및 구금스트레스군 1,790±410.0으로 관찰되었다(Fig. 2). 각 실험군의 보행활동도는 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았으며, 대조군에 비해 구금스트레스를 받은 경우에 증가되는 양상을 나타내어, 많은 활동도가 불안을 대변하고 있다는 다른 연구자들의 결과와 비슷한 경향성을 나타내는 것으로 알 수 있었다.

둘째 날에 반복 실험한 개방공간활동도 검사에서 보행활동 정도는 대조군 2,021±406.4, 구금스트레스군 1,837±242.2, 고농도 죽여 및 스트레스군 1,408±230.2, 중농도 죽여 및 스트레스군 1,567±279.1, 그리고 저농도 죽여 및 구금스트레스군 1,842±297.9로 관찰되었다(Fig. 3). 내부 내조군으로 생각되는 구금스트레스군의 경우 첫 날에 비해 활동도에는 변화가 없었으나, 고농도 죽여 및 구금스트레스군의 경우 가장 크게 감소하는 것으로 관찰되었고, 구금스트레스에 비해 죽여투여는 활동도가 감소하는 경향이 농도 의존적으로 관찰되었다.

이들의 관련성을 살펴보기 위한 반복분산분석(repeated measures ANOVA)을 이용한 결과는 F=7.513, p=0.015로서 유의하게 감소하였음을 확인하였다.

3. 강제수영검사

원통형 수조에서 실험동물을 놓아두고 행동이 소실되는 학습된 무력(learned helplessness)의 시간을 측정한 결과 대조군 5.8±1.1, 구금스트레스군 19.3±5.2, 고농도 죽여 및 구금스트레스군 8.8±1.8, 중농도 죽여 및 구금스트레스군 12.8±3.1, 저농도 죽여 및 구

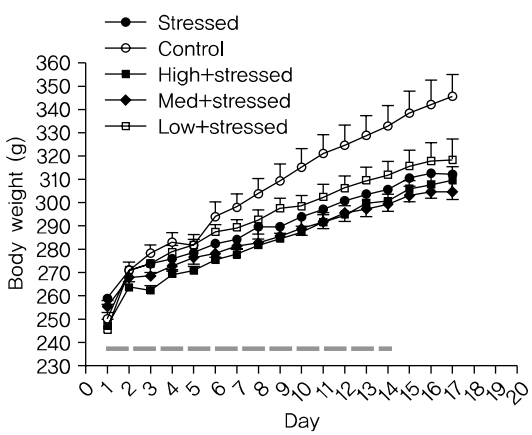

Fig. 1. Stress and body weight gain. Distilled water administraton and restrict stress (stressed ●), distilled water administration (control ○), *Bambusae Caulis in Taeniam* extract (225 mg/kg) administration and restrict stress (High+stressed ■), *Bambusae Caulis in Taeniam* extract (150 mg/kg) administration and restrict stress (Med+stressed ◆), *Bambusae Caulis in Taeniam* extract (75 mg/kg) administration and restrict stress (Low+stressed □).

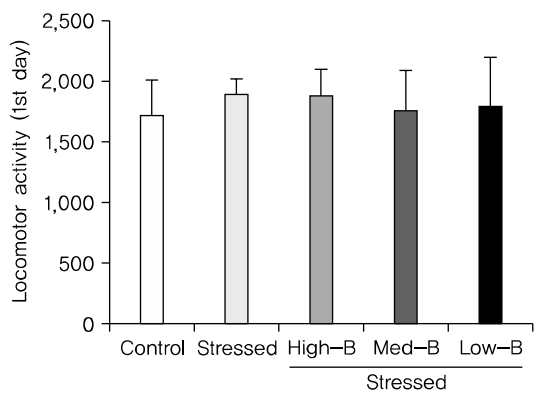

Fig. 2. Locomotor activity (1st day). Distilled water administration (control), distilled water administraton and restrict stress (stressed), *Bambusae Caulis in Taeniam* extract (225 mg/kg) administration and restrict stress (High–B), *Bambusae Caulis in Taeniam* extract (150 mg/kg) administration and restrict stress (Med–B), *Bambusae Caulis in Taeniam* extract (75 mg/kg) administration and restrict stress (Low–B).

금스트레스군 11.0±0.8초로 관찰되었다(Fig. 4). 대조군에 비해 구금스트레스의 경험은 행동소실 시간이 증가되었다는 것을 알 수 있었으나, 죽여 투여에 의해 행동소실의 정도가 감소되는 것을 관찰할 수 있었다. 특히 고농도 및 저농도 죽여 추출물 투여는 행동소실 시간의 감소정도가 구금스트레스군과 비교하여 유의하게 감소되는 것을 알 수 있었다(F=6.188, p=0.05).

4. 5-HT 함량 측정

행동검사가 종료된 후 실험동물을 희생시키고 뇌를 적출하여 솔기핵이 위치한 뇌 줄기 부분을 미세해부한 후 조직을 파쇄하여 신경세포체에 함유되어 있던 5-HT의 함량과 혈중 5-HT 함량을 ELISA방법으로 측정하였다.

뇌 5-HT 함량은 대조군 3.091±2.849, 구금스트레스군 3.023±0.140, 고농도죽여 및 구금스트레스군 4.366±0.779, 중농도죽여 및 구금스트레스군 2.933±0.552, 저농도죽여 및 구금스트레스군 2.996±0.533 ng/ml tissue 로서 구금스트레스에 비해서 죽여추출물 투여 및 구금스트레스군의 경우 증가되는 경향이 관찰되었으나 통계적으로 유의한 차이는 확인할 수 없었다.

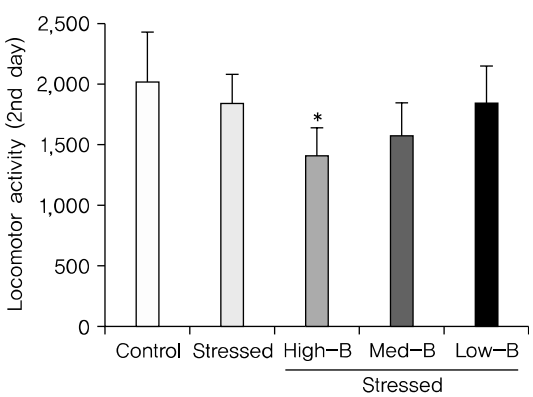

Fig. 3. Locomotor activity (2nd day). Distilled water administration (control), distilled water administraton and restrict stress (stressed), *Bambusae Caulis in Taeniam* extract (225 mg/kg) administration and restrict stress (High-B), *Bambusae Caulis in Taeniam* extract (150 mg/kg) administration and restrict stress (Med-B), *Bambusae Caulis in Taeniam* extract (75 mg/kg) administration and restrict stress (Low-B), *Significant post hoc difference by ANOVA ($p<0.05$) among experimental groups.

5. 부신무게측정

스트레스에 의한 부신피질의 증대를 살펴보기 위하여 실험동물을 희생시킨 후 부신을 적출하여 무게를 측정하였다. 대조군 25.75±6.32, 구금스트레스군 25.95±0.05, 고농도죽여 및 구금스트레스군 23.83±0.13, 중농도죽여 및 구금스트레스군 23.47±0,50, 저농도죽여 및 구금스트레스군 25.11±0.27 g으로 관찰되었다(Fig. 6). 구금스트레스군에 비해 죽여 투여는 고농도 및 중농도 죽여투여 및 구금스트레스군에서 부신무게 감소가 유의하게 관찰되었다(F=16.29, p=0.005).

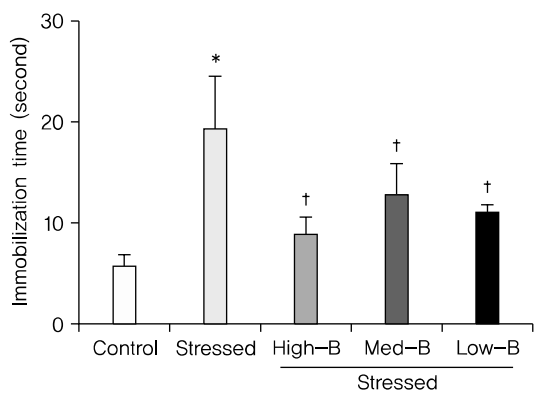

Fig. 4. Forced swimming test. Distilled water administration (control), distilled water administraton and restrict stress (stressed), *Bambusae Caulis in Taeniam* extract (225 mg/kg) administration and restrict stress (High-B), *Bambusae Caulis in Taeniam* extract (150 mg/kg) administration and restrict stress (Med-B), *Bambusae Caulis in Taeniam* extract (75 mg/kg) administration and restrict stress (Low-B), *Significant post hoc difference by ANOVA ($p<0.05$) among experimental groups, †Significant post hoc difference by t-test ($p<0.05$) compared to stressed group.

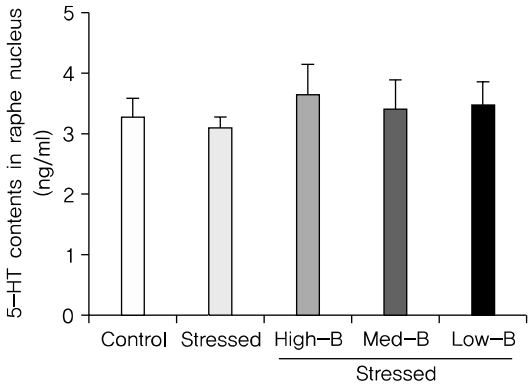

Fig. 5. 5-HT content in raphe nucleus. Distilled water administration (control), distilled water administraton and restrict stress (stressed), *Bambusae Caulis in Taeniam* extract (225 mg/kg) administration and restrict stress (High-B), *Bambusae Caulis in Taeniam* extract (150 mg/kg) administration and restrict stress (Med-B), *Bambusae Caulis in Taeniam* extract (75 mg/kg) administration and restrict stress (Low-B).

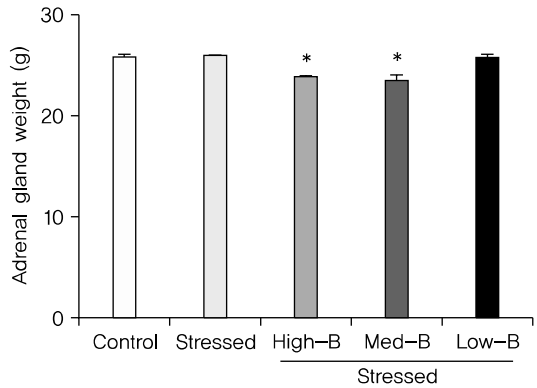

Fig. 6. Adrenal gland weight. Distilled water administration (control), distilled water administraton and restrict stress (stressed), *Bambusae Caulis in Taeniam* extract (225 mg/kg) administration and restrict stress (High-B), *Bambusae Caulis in Taeniam* extract (150 mg/kg) administration and restrict stress (Med-B), *Bambusae Caulis in Taeniam* extract (75 mg/kg) administration and restrict stress (Low-B), *Significant post hoc difference by ANOVA ($p < 0.05$) among experimental groups.

IV. 고찰

스트레스 반응모델에서 반응을 일으키게 하는 자극은 stressor로 불리며, 크게 체외에서 가해지는 물리적, 화학적, 생물학적 자극인 외적자극과 체내로부터 가해지는 정신적 또는 육체적 자극인 내적 자극으로 나눌 수 있다[3,4]. 이러한 외적, 내적 자극들이 stressor로 작용하면 스트레스 반응을 촉발시킨다. 스트레스 반응들은 스트레스의 종류보다는 자극을 받는 사람의 개인적인 차이에 따르며, 스트레스 상황에서 개체를 보호하기 위한 여러 가지 반작용을 하게 된다. 이에 따라 stress 또는 general adaptation syndrome들로 일컬어지는 여러 증후군들이 발생한다[3-5,26].

한의학에서 심신의학의 개념은 정신기능의 구체적인 현상인 七情과 五臟을 연결시켜서 이해하여 神形一體의 관점으로 보고 있으므로, 모든 질환이 광의적으로는 심신증의 범주에 포함될 수 있다. 결국 스트레스 반응은 氣의 淫邪로의 병리적 작용 과정과 그로 인한 인체 내부의 氣의 교란 반응이 일으키는 병리과정과 비슷하다고 볼 수 있다[5,6].

스트레스를 받으면 개체는 이에 대처하기 위해 신경계를 각성시키고 이어 근육계, 심혈관계, 내분비계를 활성화시킨다. 이에 따라 비 특이적 정신생리 변화가 나타나고, 정신적으로도 인지작용과 감정 작용이 활성화된다. 그 결과 스트레스나 위협상황에 처하면 생리반응경고와 더불어 공포와 불안을 느끼고 반복되면 불안이 학습화되거나 조건화되고 결국 일반화된다[5,7,27].

스트레스와 그에 대한 반응으로 나타난 감정적 흥분이 커지면, 유전적 또는 체질적으로 취약하거나 소인, 위험성을 가진 개체는 고조된 감정을 통제하지 못해 와해되거나 통제력을 잃을 위험에 빠진다. 따라서 개체는 스트레스에 적응하여 항상성을 유지하기 위해 문제해결과 적응 및 생존을 위한 대응전략과 방어기제들을 동원하게 된다. 생리적인 스트레스 반응에서는 다음과 같은 단계를 모두 거친 후 원래의 상태로 돌아오게 됨으로써 스트레스 반응이 마무리된다[4,7,28].

생체가 스트레스를 인지할 경우 반응하는 체계는 자율신경계, 내분비계, 면역계이다.

첫 번째, 스트레스는 자율신경계에서 catechol-

amine 분비를 촉진하여 교감신경계를 활성화시킨다.

두 번째, 내분비계에서 시상하부-뇌하수체-부신축(HPA axis)을 활성화시킨다. 이 축은 시상하부의 corticotropin-releasing hormone과 뇌하수체 전엽의 ACTH, 부신의 cortisol로 구성되며 HPA 축 활성화의 영향으로 cortisol 분비가 높아져 말초현상과 중추신경계 반응을 나타낸다. 특히 우울증 상태에서 시상하부-뇌하수체-부신피질축 기능이 항진되면 혈중 corticol 증가, ACTH 증가, 뇌하수체 및 부신피질 비대 등의 반응이 나타난다고 보고된 바 있다.

세 번째, 면역계에 작용하며 특히 monocyte에 영향을 미친다. 스트레스를 받으면 림프구가 감소하고 항체 생산이 감소하여 T-cell과 natural killer cell (NK cell)의 증식이 감퇴되고, 면역글로불린 생성을 억제시킨다고 보고된 바 있다[7,8,29,30].

스트레스가 적절하게 작용하면 생활에 활력을 불어넣어 자신감을 심어주고 일의 생산성과 창의력을 높여줄 수 있다는 점에서 긍정적인 효과를 나타낼 수 있다[31]. 반면 스트레스에 적응하지 못한 개인에서는 비 적응상태, 즉 병이 나타난다고 여겨진다. 스트레스를 감당할 수 없으면 압도되고, 무력해지며, 공황상태에 빠지고, 나아가 신경증과 정신신체장애가 나타날 수 있다. 비적응상태가 심해지면 약물남용에 빠지거나 인격 장애 또는 기타 여러 정신병적 장애가 나타난다[7,32].

동물의 경우 직접 생명에 위협을 주는 위기에 대해 불안의 생리적 반응이 작동되며, 사람에서는 일상적인 스트레스, 정신적 갈등에 대해 불안반응이 나타날 수 있다. 우울함은 만성적인 일상적 스트레스가 누적되어 점차 기관의 조직 및 생리에 파괴적 변화를 초래함으로써 생긴다. 도망갈 수 없는 상황에서 반복적인 스트레스에 노출된 경우 동물은 포기상태에 빠지게 되는데, 개인이 환경을 통제할 수 없게 되고 환경에 의해 반복적으로 고통을 받아 우울함이 발생한다[7,8].

불안은 한의학의 驚悸, 怔忡, 恐症, 우울은 鬱證의 개념으로 볼 수 있다. 不安은 恐懼의 情志이며 불안과 같은 정신적 증상이 있을 때 나타나는 신체적 변화를 驚悸, 怔忡, 恐症 등으로 표현한다. 한의학에서 驚悸, 怔忡은 가슴이 두근거리고 잘 놀래며 마음이 불안한 것을 자각하는 증후로, 맥박이 불규칙하게 느껴지는 증상의 표현이다. 五臟 중 心에 주로 배속되며 補虛, 祛邪를 기본으로 養心安神, 鎭心安神의 약물을 가하여 치료한다. 한의학의 氣가 정체되어 발산하지 못하는 증상은 鬱症이라 총칭하며 우울증과 비슷한 개념으로 해석할 수 있다. 이는 情志不舒나 惱怒로 인해 氣가 鬱滯되는 현상으로 설명된다. 氣의 흐름을 정상화시켜 鬱을 해소해 주는 것이 기본적인 한의학의 치료원칙이다[1,17,33].

우울상태에서는 뇌 내 여러 가지 생화학적 변화가 관찰된다. 생체아민 중에서는 norepinephrine과 serotonin (5-HT)이 우울증에 가장 중요한 물질로 알려지고 있다. 양극성 환자에서 norepinephrine과 dopamine의 농도와 활성이 우울상태일 때 상대적으로 더 낮은 현상을 보이며 우울증에서는 혈중, 소변 및 뇌척수액에서 serotonin 결핍이 발견된다[7,34].

불안 역시 norepinephrine, serotonin과 관련되어 있다. norepinephrine은 청반에 많이 함유되어 있으며 그 경로는 대뇌피질과 변연계, 뇌간, 척수로 연결되고 있다. 이 체계가 자극되면 불안이 발생하고, 억제되면 불안이 감퇴된다. Serotonin은 솔기핵에 많이 함유되어 있으며 특히 강박증에 대해 SSRI계 약물이 효과가 있다는 사실이 밝혀지고, 항불안 효과를 나타내는 buspirone이 5-HT 1A agonist라는 점에서, 1-meta-chlorophenylpiperazine이 불안을 야기한다는 점에서 불안의 serotonin 가설이 제기되고 있다[7,30].

Rat의 구속 스트레스 모델은 인간의 우울 장애와 연관된 행동학적 생물학적 연관들을 연구하기 위하여 Rat에게 물리적 스트레스와 정신적 스트레스를 동시에 가하는 방법이다. 지금까지의 많은 연구 결과에서 지속적이고 반복적인 구속 스트레스는 Rat의 행동학적, 생물학적 변화와 함께 여러 가지 변화를 일으킨다고 알려져 있다[9]. 구속스트레스 모델에서는 Rat HPA axis의 활성으로 정신적 및 생리적 반응을 일으켜서 카테콜아민과 스트레스 호르몬인 글루코코르티

코이드를 분비시키고[35], 체중 감소, 간 비 신장의 무게 변화를 야기하며[22], 절망행동과 불안행동의 증가함[17]이 관찰되는 등 여러 스트레스 변화가 보고되었다. 한편 인간의 우울, 불안함이 급성적인 스트레스보다는 만성적이고 반복되는 스트레스 자극에 의해 유발되므로[6], 2주간의 반복적인 스트레스 자극을 가하여 만성 스트레스에 의한 반응을 관찰하고자 하였다.

FST[36]는 신약의 항 우울작용을 예측할 수 있는 예측 타당도가 큰 모델로 학습된 무기력 모델(leaned helplessness)과 아울러 항 우울제의 선별에 가장 많이 사용되고 있는 방법이다. 실험동물이 물이 담긴 실린더형 수조에서 수영을 하다 포기하고 부동자세를 취하는 것을 일종의 스트레스로 유발된 학습된 무력감 혹은 절망 행동으로 판단하고, 이러한 부동자세를 나타내는 시간을 측정하여 평가하는 것이다. 대개 실험동물에게 약물을 투여하고 이 부동자세의 시간의 감소를 평가함으로써 그 약물의 항 우울효과를 살펴보는 지표로 많이 쓰고 있으며[37] 검사 중 나타난 실험동물의 부동 행동을 우울증과 유사한, 학습된 무력감을 나타내는 것으로 해석한다[17,38]. 그러나 많은 항우울제에서 FST의 부동시간을 감소시키는 동시에 OFT에서 Rat의 활동성을 감소시키는 결과를 보이는 반면, 활동량을 증가시키는 amphetamine이나 caffeine 등과 같은 정신흥분제(psychostimulant)들은 강제수영실험에서 능동행동을 증가시킴으로 부동자세 시간을 감소시키는 위양성(false positive) 결과를 보일 수 있으므로 일반적으로 OFT 등을 통하여 보행성 활동량(locomotor activity)이 증가되는지 여부를 같이 검사하여야 한다[36,39].

OFT는 1934년 Hall에 의해 처음으로 고안된 실험방식으로 여러 동물실험, 특히 설치류에게 많이 응용되어 약의 항 불안 효과를 평가하는 데 사용된다. 동물을 투명한 벽으로 둘러싸인 열린 공간에 위치시켜 이후 행동을 관찰 평가한다. 실험은 목적에 따라 다양한 방식으로 설계할 수 있다[40]. 본 연구에서는 광장(Open field)에 Rat를 놓고 5분간의 활동량을 측정하였고, 이틀에 걸쳐 2회 시행하여 활동량을 비교하였다.

또한 약물의 항우울, 항불안 효능의 작용기전을 관찰하기 위해 모노아민과 HPA axis를 관찰하였다. 뇌내 모노아민은 Rat의 솔기핵(Raphe nucleus) 내 세로토닌(5-HT)의 양을 측정하였고, HPA axis의 활성화로 인한 부신 비대를 관찰하기 위하여 Rat의 부신을 적출하여 무게를 측정하였다.

죽여는 담열이 上擾하여 膽胃不和에 의한 胸悶痰多, 煩燥不眠, 氣逆嘔噦 등의 병증이 있을 때와 위열구토, 呃逆, 煩悶不寧 등의 병증에 응용하는 약물이다. 甘, 微寒, 無毒하고 肺, 胃, 膽 三經에 작용하며 淸熱化痰, 降逆和胃 등의 효능이 있다[20]. 기존 연구로 죽여가 항 우울효과와 항 스트레스 효과를 가지고 있음이 밝혀졌으며, 죽여의 한의학적 효능 중 淸熱化痰, 和胃降逆하여 胸悶痰多, 煩燥不眠, 氣逆嘔噦하는 병증을 치료하는 효능은 구속스트레스 rat의 증가된 불안행동에 응용할 수 있다.

본 실험은 스트레스 반응과 한약재의 효과를 검색하기 위한 목적으로 불안과 우울을 초래한다는 구금스트레스 동물 모델을 이용하여, 죽여 추출물의 투여가 항불안 및 항우울 효과를 갖고 있는지에 대해 행동학적 신경화학적 방법을 사용하여 동물실험을 진행하였다. 약 2주간의 반복된 구속 스트레스를 받은 Rat는 인간의 우울장애와 비슷한 학습된 무기력 상태가 되었고 이러한 Rat의 무기력으로 인해 여러 가지 실험 과정에서 Control 군과 Stress 군의 차이가 발생하였다. 저자는 여기에 항 우울, 항 불안 효과가 있다고 알려진 죽여를 투여한 실험을 진행하여 무기력으로 인해 발생한 Control 군과 Stress 군의 차이를 죽여가 얼마나 완화시킬 수 있는지를 관찰하여 죽여의 항 우울, 항 불안 효과와 항 스트레스 효과를 관찰하고자 하였다.

17일간 진행된 실험 기간 동안 Rat의 체중은 모든 Rat에서 성장하였으나 증가율에 있어서 각 실험 군별 차이가 존재하였다. 스트레스를 받지 않은 대조군(Control)은 정상적인 체중 성장을 보였으나 구금스트레스군(Stressed)의 체중 증가 정도는 Control 군에 비해 적었다. 저농도죽여 및 구금스트레스군(Low B)

은 Stress 군보다 체중이 더 많이 증가했으며, 중농도 죽여 및 구금스트레스군(Mild B), 고농도죽여 및 구금스트레스(High B)군은 오히려 체중 증가량이 Stress 군보다 적었고 High B 군의 체중 증가량이 가장 적었던 것으로 나타났다(Fig. 1).

구속 스트레스는 Rat의 정상적인 체중성장을 저해하며, 죽여 투여는 스트레스로 인한 체중 성장 저해효과를 정상화시키지 않았다. 일정 용량의 죽여 투여는 (75 mg/kg) 구속 스트레스의 체중성장 저해 효과를 회복시켰으나 Mid B, High B 군에서는 Stress 군에 비해 체중 증가량이 더 떨어지는 효과를 보였는데, 이것은 죽여의 찬 성질[37]을 고려하였을 때, 지나치게 많은 용량의 죽여 투여가 Rat에게 소화 장애를 발생시켜 더욱 체중이 빠지는 효과가 있었던 것으로 해석할 수 있다. 또한 5,000 kg/mg 이하 용량의 죽여 투여가 독성을 나타내지 않는다는 기존의 연구 결과[41]와 달리 약물의 부작용으로 체중이 빠지는 효과가 있었을 가능성도 있다.

FST에서는 Control 군에 비해 구속스트레스를 가한 군에서 부동시간이 유의하게 증가하였고, 죽여를 투여한 군에서 Stress 군에 비해 부동시간이 짧아지는 결과를 보였다. 죽여 투여군에서 부동시간 감소 효과는 Mid B군에서 가장 높았고 그 다음 High B, Low B 순서로 나타났다(Fig. 2). 한편 OFT에서 Rat의 보행성 활동량은 죽여 투여군에서 control, stress 군에 비해 더욱 감소하는 결과를 보였다(Fig. 4).

구속 스트레스는 FST에서 Rat의 부동시간을 증가시켰고, 이는 반복된 구속 스트레스가 Rat에게 학습된 무기력과 절망 행동(Despair behavior)을 증가시킨 결과라고 해석할 수 있다. 장기간의 스트레스 상황에 노출된 Rat에게 FST를 시행하였을 때 부동시간이 증가하는 양상을 보이는데, 이 현상은 단순한 활동성 감소의 의미보다는 무능력 또는 현 상태를 유지하려 하는 노력에 대한 저항의 의미로 해석할 수 있다. 이는 우울증 환자가 보이는 정신운동 기능저하와 임상적으로 유의한 관계가 있다[17,37,38]. 죽여 투여는 구속 스트레스로 유발된 Rat의 부동시간을 감소시켜 항우울효과를 나타낸다. 그러나 죽여의 부동행동 감소 효과가 용량 의존적이라고 보기는 어려웠다. 한편 OFT에서 죽여 투여군의 활동성은 control군에 비해 증가하지 않았고 둘째 날 더욱 감소하는 결과를 보여 죽여가 단순히 정신흥분이나 활동량 증가 효과가 아닌 항 우울 효과를 발휘한다는 사실을 명확히 할 수 있었다[36,37,39,42].

죽여의 항불안 효과는 OFT를 통해 측정하였다. 정신생리학적 측면에서 Rat의 흥분-습관화(arousal-habituation) 정도를 측정하는 것은 매우 의의가 있다는 기존 연구 결과에 의거하여, 본 실험에서는 Rat의 보행성 활동량(locomotor activity)을 측정하였고 이를 통해 Rat의 탐색 행동과 불안을 연구하였다[43]. 실험은 이틀 동안 2회 반복적으로 진행하여 각 군별 활동량을 비교하는 방식으로 진행되었다.

첫째 날 각 군의 활동량은 유의한 차이를 보이지 않았고, 둘째 날 control 군을 제외한 모든 군에서 Rat의 활동량이 감소하였다. Stress 군에 비해 죽여 투여군에서 활동량 감소가 더욱 크게 나타났으며 이는 High B군에서 가장 현저했고 Mid B, Low B 군 순서로 나타났다(Fig. 3, 4).

OFT에서 Rat의 활동량은 첫 번째 실험에 비하여 두 번째, 세 번째에 더욱 줄어드는 양상을 보였으며 기존 연구에 의하면 이는 Rat가 Open field에 대해 습관화되었다는 의미로 해석될 수 있다[44]. Open field에서 Rat의 활동성은 탐색 행동과 낮은 정서성(emotionality)을 반영하나, 탐색과 감정반응에 대한 인자 분석(Factor analysis)은 아직 정확하게 연구되지 못하였다[45-47]. 따라서 Control 군에서 Rat의 활동성이 증가하는 것은 탐색 활동 증가와 낮은 정서성을 반영하는 결과라 판단할 수 있다. 또한 약물의 항 불안 효과에 대한 연구들에서 OFT의 실험 결과는 공황장애나 외상 후 스트레스 장애, 사회공포증, 강박증 등의 불안장애에 대한 약물 효과에 예민하게 반응하지는 않으나 고전적인 벤조디아제핀 계(benzodiazepine) 항우울제와 5-HT 1A agonist의 효과에 예민하게 반응했으며[40,48], Open field에서 Rat의 보행성 활동량이 Rat

의 일반적인 활동량과 일치하지는 않는다[49,50]는 사실로 볼 때 죽여는 용량 의존적인 항 불안효과를 가지며 고전적 benzodiazepine 항우울제와 유사한 작용을 하는 것으로 보인다.

Rat의 솔기핵(raphe nucleus)에서 5-HT 양을 비교한 결과는 각 실험군 별 통계적으로 유의한 차이는 얻지 못하였으나 Control 군에 비해 구속스트레스에 노출되었던 실험군에서 5-HT의 감소 현상이 관찰되었고, Stress 군에 비해 죽여 투여군의 솔기핵(raphe nucleus) 내 5-HT 양이 높았으며, High B군에서 상승정도가 가장 컸고 그 다음 Low B, Mid B 군의 순서로 나타나 5-HT 상승효과는 용량 의존적이지 않았다(Fig. 5).

세로토닌은 tryptophan hydroxylase 효소에 의해 tryptophan에서 5-HT의 단계를 거쳐 합성된다. 합성된 세로토닌은 과립에 보존되어 신경말단에서 유리되고, membrane transporter에 의해 재 흡수되어, MAO에 의해 5-HIAA로 대사되는 과정을 거친다[7]. 스트레스는 흰쥐 뇌에서 serotonin과 5-HT대사를 변화 시킨다. 전기 충격, 속박, 소음 등 수 많은 정신적, 생리적 스트레스는 serotonergic 신경세포체에 의해서 신경 지배되는 대부분의 영역에서 5-HT 전환을 증가시켰다[51]. 반복된 속박 스트레스에 의한 serotonin과 5-HT 전환의 변화는 우울증을 유발하는 인자 중 스트레스 유도 민감성과 관련되어 있을 것이라고 추측된다. 임상적으로 serotonergic 시스템과 adrenergic 시스템의 변화는 정서 장애, 특히 우울증과 걱정에 관련되어 있다는 보고도 있다[51,52]. 또한 스트레스를 받은 Rat의 뇌에서는 5-HT가 감소하고 세로토닌의 분해가 촉진되어 대사산물인 5-HIAA의 양이 증가한다는 보고도 위와 같은 설명을 뒷받침한다[53]. 장기간의 만성 스트레스를 가하였을 때 Rat의 솔기핵에서는 스트레스에 대응하기 위해 세로토닌의 농도를 높인다. 그러나 솔기핵 내 세로토닌 농도 증가는 항우울 작용과 분명한 연관성이 없고, 오히려 불안 행동을 증가시키는 것으로 나타났다. 삼환계 항우울제(TCA), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 등의 항우울제는 세로토닌이 중추 신경계에서 시냅스전 말단으로 흡수되는 과정을 차단하여 세로토닌 합성을 저해하며 세로토닌이 시냅스 내에 더 오래 남아 있도록 작용한다. 실험적으로 SSRI의 이러한 작용이 불안 증세를 억제시킨다는 보고도 있다[54,55]. 죽여 투여는 Rat의 솔기핵 내 5-HT를 상승시키는 효과를 보였으며 이는 5-HT의 세로토닌 전환을 억제한 결과라고 생각할 수 있다. 죽여는 TCA, SSRI와 유사하게 항 우울작용과 세로토닌 전환 증가에 따른 불안 증가를 억제시키는 효과를 가진 것으로 보인다.

Rat의 부신 무게를 측정하여 비교하였을 때, 부신의 평균 무게는 control 군에 비해 stress 군이 더 높게 나타났으며 죽여 투여군의 부신 무게가 유의하게 낮았다. Mid B 군에서 가장 부신의 무게가 적게 측정되었고 그 다음 High B, Low B 순이었으며 Control 군의 무게와 Low B 군의 무게는 큰 차이가 없었다. 가장 부신의 무게가 높게 측정된 군은 Stress 군이었다(Fig. 6).

부신의 무게 측정 결과는 HPA axis의 활성과 연관되어 있다. 신체에서 만성적인 스트레스 자극을 인지하면 이를 회피하기 위해 HPA axis를 통한 부신 피질의 작용이 활성화된다[56]. 또한 수많은 종류의 stressor를 통제하지 못할 때 생기는 염증 및 손상반응을 억제하기 위한 목적으로 HPA axis와 부신 피질이 활성화되어 다양한 말초, 중추신경계의 신호를 통합한다[56,57]. 주요우울장애, 외상후 스트레스장애, 신경성 식욕 부진증, 불안 관련 장애, 치매일 경우에 이 축의 장애가 관찰된다고 보고되어 있다[58,59]. 특히 우울증 상태에서 스트레스에 대응하는 HPA axis가 항진되면 혈중 cortisol 증가, ACTH 증가 등의 변화와 함께 뇌하수체 및 부신피질의 비대가 나타나 부신의 무게가 증가한다[7]. 위의 결과에 따르면 죽여는 부신 피질 비대와 스트레스에 반응하는 HPA axis의 항진을 억제하여 항 스트레스 효과를 발휘하는 것으로 보인다.

이상의 실험 결과로부터 죽여 투여가 Rat의 스트레스 반응에 미치는 효과에 대해 알아볼 수 있었다. 반복된 구속 스트레스를 받은 Rat는 불안하고 무기력한

상태가 되고, 이는 인간의 불안 장애, 우울 장애와 비슷한 양상을 보인다. 2주 동안 죽여를 투여하면서 반복된 구속 스트레스에 노출되었던 Rat는 스트레스만 받았던 Rat에 비해 우울행동이 유의하게 감소하였으며, 낯선 환경에 더 빨리 적응하였다. 솔기핵 내 5-HT 함량이 유의한 차이를 보이지는 않았으나, 죽여 투여 군에서 상승하는 양상을 보였고, HPA axis 활성에 의한 부신 비대가 억제되는 효과를 보였다.

임상에서 우울 장애나 불안 장애를 치료할 때, 많은 항 우울제들이 개발됐음에도 불구하고 우울증의 약물 치료는 종종 기대하지 않은 부작용이 발생하고, 우울증을 가진 일부 환자에서는 의학적인 치료에 제한된 반응만 보이기도 한다[60]. 한의학에서는 오래전부터 병의 발생 원인을 내, 외부적인 스트레스로 규정하고 이에 대한 인체의 병리학적 변화를 氣와 邪의 변화 양상으로 접근하여 서로 다른 신체 증상에 따른 다양한 치료와 약물 처방에 대한 연구가 이루어졌다[5]. 이에 따라 다양한 종류의 한약 치료제가 정신질환 치료제로 소개되고 불안과 우울의 증상을 완화시키기 위한 대체적인 물질로 선택되고 있다[17]. 이번에 연구한 죽여 역시 항 우울, 항 불안, 항 스트레스 효과가 있어 임상에서 우울 장애나 불안 장애를 치료하는 데 응용될 수 있을 것이라 생각한다.

그러나 본 연구를 진행하는 과정에서 죽여의 효과를 관찰하기 위해 진행하였던 행동학적 실험들에 대한 기존 연구들이 완전하지 않아 Rat의 행동에 대한 정확한 해석과 factor analysis가 이루어지기 어려웠고, 죽여의 효과를 극대화할 수 있는 적정 투여 용량이 완전하게 연구되지 못한 점은 아쉽다. 죽여의 적정 투여 용량에 대해, 그리고 죽여가 행동학적, 뇌내 생화학적 변화에 미치는 기전에 대한 추가적인 연구가 필요하다고 생각한다.

V. 결론

수컷 흰쥐를 대상으로 2주간 구속 스트레스를 가한 후 체중 변화, FST, OFT, 뇌간 세로토닌 함량, 부신 무게 변화를 비교한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 구속 스트레스를 가한 Rat의 체중 증가량은 Control 군에 비해 적었다. Low B 군은 Stress 군보다 체중이 더 많이 증가했으나, Mid B, High B군은 오히려 체중 증가량이 Stress 군보다 적었고 High B 군의 체중 증가량이 가장 적었다.

2. 구속스트레스를 가한 군에서 부동시간이 유의하게 증가하였고, 죽여를 투여한 군에서 Stress 군에 비해 부동시간이 짧아지는 결과를 보였다. 죽여 투여 군에서 부동시간 감소 효과는 Mid B군에서 가장 높았고 그 다음 High B, Low B 순서로 나타났다.

3. Open Field에서 첫째 날 각 군의 활동량은 유의한 차이를 보이지 않았고, 둘째 날 control 군을 제외한 모든 군에서 Rat의 활동량이 감소하였다. Stress 군에 비해 죽여 투여 군에서 활동량 감소가 더욱 크게 나타났으며 이는 High B군에서 가장 현저했고 Mid B, Low B 군 순서로 나타났다.

4. 뇌간 5-HT의 함량은 구속 스트레스 군에서 Control군에 비해 감소하였고 Stress 군에 비해 죽여 투여 군의 솔기핵(raphe nucleus) 내 5-HT 양이 높았으며, High B 군에서 상승 정도가 가장 컸고 그 다음 Low B, Mid B 군의 순서로 나타났다. 5-HT 상승효과는 용량 의존적이지 않았으며 통계적 유의성은 없었다.

5. 부신의 평균 무게는 control 군에 비해 stress 군이 더 높게 나타났으며 죽여 투여군의 부신 무게가 유의하게 낮았다. Mid B 군에서 가장 부신의 무게가 적게 측정되었고 그 다음 High B, Low B 순이었으며 Control군의 무게와 Low B 군의 무게는 큰 차이가 없었다.

이상의 결과로 미루어 보아 2주 동안 죽여를 투여하면서 반복된 구속 스트레스에 노출되었던 Rat는 스트레스만 받았던 Rat에 비해 우울행동이 유의하게 감소하였으며, 낯선 환경에 더 빨리 적응하였다. 솔기핵 내 5-HT 함량이 유의한 차이를 보이지는 않았으나, 죽여 투여 군에서 상승하는 양상을 보였고, HPA axis 활성에 의한 부신 비대가 억제되는 효과를 보였다.

References

1. The Textbook Compilation Committee of Neuropsychiatry of Oriental Medical Schools in Nation. Revised Edition. The Neuropsychiatry of Oriental medicine. Seoul: Jipmoondang; 2011;130:101-4, 197-203, 235-42, 264-73.
2. Lyu YS. A Psychiatric Study on the Stasis Symptoms Complex. Wonkwang Oriental Medicine. 1995;5(1):125-40.
3. Cannon WB. The Wisdom of the Body. New York: Norton & Company Ins; 1963;19-40.
4. Seleys H. The Stress of Life. Toronto: Congmans Green and Co; 1958;1-50.
5. Ahn SW. Understanding the Conception of Stress Regard in the Oriental Medicine. Korean Journal of Oriental Medicine. 1997;3(1):119-51.
6. Kim JW. The View on Stress in Oriental Medicine, Journal of Oriental Neuropsychiatry. 1993;4(1): 19-26.
7. Min SG. Modern Psychiatry, 5th Edition. Seoul: Ilchokak; 2006;52-67, 274-97, 323-58, 743-56.
8. Hyman SE. The Genetics of Mental Illness: Implications for Practice. Bulletin of the World Health Organization. 2000;78(4):455-63.
9. Voorhees JL, Tarr AJ, Wohleb ES, et al. Prolonged Restraint Stress Increases IL-6, Reduces IL-10, and Causes Persistent Depressive-Like Behavior That Is Reversed by Recombinant IL-10. PLoS ONE. 2013;8(3):e58488.
10. Lee TH, Min NG. Effects of Paeoniae Radix Rubra on CRF, c-Fos and TH in FTS. Korean Journal for Herbology. 2010;25(4):61-7.
11. Kwon YW, Lee TH. Antidepressant Effects of Citri Reticulatae Viride Pericarpium in the Forced Swimming Test. Korean Journal for Herbology. 2008;23(4):59-70.
12. Sim EY, Lee TH. Effects of Mixture of Lycii Radicis Cortex and Moutan Cortex on Corticotropin-Releasing Factor, c-Fos, and Tyrosine Hydroxylase in Forced Swimming Test. Korean Journal for Herbology. 2011;26(2):59-66.
13. Lee DG, Kwak DG, Park SD. Antidepressant Effect of Licium Chinense Mill. and Its Influence on Serotonin and Its Metabolite of Depression Model Rats. The Korean Journal Of Oriental Medical Prescription. 2004;11(2):185-96.
14. Kim IJ, Lee DW. Experimental Study on the Antidepressant Effect of Ginseng Radix Alba and Cyperi Rhizoma. Journal of Oriental Neuropsychiatry. 2004;15(1):101-19.
15. Kang JH, Lee DW, Hah JH. Modulation of Ligand Binding to the GABAA-Benzodiazepine Receptor Complex by C. Officinale. Journal of the Korean Society of Biological Therapies in Psychiatry. 1997;3(2):168-74.
16. Lee BJ, Kim JW, Jee EY, Yun SY, Lee SM, Lyu JH. Original Articles: Anxiolytic and Antidepressive Effect of Non-saponin Fraction of Korean Red Ginseng. Korean Journal for Herbology. 2009;24(4):143-8.
17. Yun HY. Bupleurum Falcatum Prevents Depression Andanxiety-Like Behaviors in the Rats Exposed to Repeated Restraint Stress. Graduate School of Oriental Medicine KyungHee University; 2012;1-41.
18. Kim YH, Choi HC, Son ED, Lee KY, Kim WJ, Park HB. Anxiolytic Action of Gastrodia Elata Blume. Journal of the Korean Society of Biological Therapies in Psychiatry. 1996;2(2):108-14.
19. Choi YH, Jung JW. Anxiolytic-Like Effects of Scrophularia Buergeriana Miquel Using the Elevated Plus-Maze in Mice: Involvement of GABAergic Nervous System. Korean Journal of Oriental Physiology and Pathology. 2010;24(3):476-83.
20. Shin MK. Clinical Traditional Herbalogy. Seoul: Younglimsa; 1996;759.
21. Park SJ, Kim JW, Hwang EW, Kim HT, Jee SE, Kim WR. The Effects of Bambusae Caulis and St. John's Wort in the Chronic Mild Stress Model of Depression in Rats. Journal of Oriental Neuropsychiatry. 2004;15(2):53-70.
22. Ro SK. The Effect of Binding Stressed White Rats by Chijashitang and Chijashitang+Bambusea Caulis. Dept of Neuropsychiatry Graduate School Kyungsan University; 1995;1-36.
23. Hong ND, Kim NJ, Kong YW, Kwon CH, Jang SO. Studies on the Pharmacological Activity and Constituents of Bambusae Caulis in Taeniam

(Hyllostachys Sp.). Korean Journal of Pharmacognosy. 1988;19(1):79.
24. Oh JG. Chemical Properties of Bamboo Skin and Its Antimicrombial Activities. Dept of Food Science and Technology Graduate School Chonnam National University; 1995;1-49.
25. Kang TW. Effect of Bambusae Caulis, Bamboo Lea and Phyllostachys Nigra Var Henonis on Hyperlipidemia. Dept of Oriental Internal Medicine Graduate School Dajeon University; 1995; 1-41.
26. Cox T. Stress. Hong Kong: Palgrave Macmillan Limited; 1978.
27. Kolb LD. Modern Clinical Psychiatry, 10th Edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 1982.
28. Valliant GE. Adaptive Mental Mechanisms. American Psychologist. 2000;55(1):89-98.
29. Cohen S, Janicki-Deverts D, Miller GE. Psychological Stress and Disease. JAMA. 2007;298(14): 1685-7.
30. Dell'Osso B, Buoli M, Baldwin DS, Altamura AC. Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs) in Anxiety Disorders: A Comprehensive Review of Their Clinical Efficacy. Hum Psychopharmacol. 2010;25(1):17-29.
31. Lazarus RS, Folkman S. Stress, Appraisal, and Coping. New York: Springer; 1984.
32. Folkman S, Moskowitz JT. Stress, Positive Emotion, and Coping. Current Directions in Psychological Science. 2000;9(4):115-8.
33. Kang HW, Jang HH, Kang IS, Mun HC, Hwang YJ, Lyu YS. A Study on the Riental-Medical Understanding of Depression. Journal of Oriental Neuropsychiatry. 2001;12(2):1-15.
34. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neuroscience: Exploring the Brain, 3rd Edition. Seoul: Biomedibook; 2009.
35. Lee KW, Kang SK, Chun YH, Hong JP. The Effect of Repeated Restraint Stress on Clusterin Change of the Rat Salivary Glands. The Journal of Korean Academy of Oral Medicine. 2012;37(2):81-91.
36. Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a New Animal Model Sensitive to Antidepressant Treatments. Nature. 1977;266:730-2.
37. Cryan JF, McGrath C, Leonard BE, Norman TR. Combining Pindolol and Paroxetine in an Animal Model of Chronic Antidepressant Action. Can Early Onset of Action Be Detected? Eur J Pharmacol. 1998;352:23-8.
38. Porsolt RD, Anton G, Blavet N, Jalfre M. Behavioral Despair in Rats: A New Model Sensitive to Antidepressant Treatments. Eur J Pharmacol. 1978;15:379-91.
39. Shin KH. Animal Models of Depression and Screening of Antidepressants. Korean J Psychopharmacol. 2000;11(4):291-303.
40. Prut L, Belzung C. The Open Field as a Paradigm to Measure the Effects of Drugs on Anxiety-Like Behaviors: A Review. European Journal of Pharmacology. 2003;463:3-33.
41. Shin DH, Shin JY, Kim SH, Kim JH, Jung HJ, Kim JC. Single Oral Dose Toxicity Study of Balbusae Caulis in Taeniam in Rats. J Toxicol Pub Health. 2004;20(4):325-8.
42. Cryan JF, Holmes A. The Ascent of Mouse: Advances in Modelling Human Depression and Anxiety. Nat Rev Drug Discov. 2005;4:775-90.
43. Walsh RN, Cummim RK. The Open-Field Test a Critical Review. Psvcholoeical Bulletin. 1976;83: 482-504.
44. Sandra EF. Effects of Chlorpromazine on Exploration and Habituation in the Rat. Br J Pharmac. 1973;49:303-10.
45. Denenberg VH. Open-Field Behavior in the Rat: What Does It Mean? Annals of the New York Academy of Sciences (Experimental Approaches to the Study of Emotional Behavior). 1969;159: 852-9.
46. Whimbey AE, Denenberg VH. Programming Life Histories: Creating Individual Differences by the Experimental Control of Early Experiences. Multivarious Behavior Research. 1966;1:279.
47. Whimbey AE, Denenberg VH. Experimental Programming of Life Histories: The Factor Structure Underlying Experimentally Created Individual Differences. Behaviour. 1967;29:296.
48. Belzung C. Rodent Models of Anxiety-Like Behaviors: Are They Predictive for Compounds Acting Via Non-Benzodiazepine Mechanisms? Current Opinion Investigated Drugs. 2001;2:1108-11.

49. Careau V, Olaf RP. Bininda-Emonds, et al. Are Voluntary Wheel Running and Open-Field Behavior Correlated in Mice? Different Answers from Comparative and Artificial Selection Approaches. Behav Genet. 2012;42:830-44.
50. Stanford SC. The Open Field Test: Reinventing the Wheel. J Psychopharm. 2007;21:134-5.
51. Kim MS, Lee CH. The Effect of Treatment with Imipramine and] or Tryptophan after Chronic Stress on the Serotonergic Immunoreactivity in Rat Raphe Nucleus. The Korean J Anat. 2002; 35(5):453-62.
52. Clement HW, Schafer F, Ruwe C, et al. Sress Induced Changes of Extracellular 5-hydroxyindoleacetic Acid Concentrations Followed in the Nucleus Raphe Dorsalis and the Frontal Cortex of the Rat. Brain Res. 1993;614:117-24.
53. Kim EM, Kim HR. Effect of Tryptophan on Serotonin Opiate Receptor Binding in Stressed Rats. J of Phalmacology. 1991;35(4):326-31.
54. Maier SF, Watkins LR. Stressor Controllability and Learned Helplessness: The Roles of the Dorsal Raphe Nucleus, Serotonin, and Corticotropin-Releasing Factor. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2005;29:829-41.
55. Millan MJ. The Neurobiology and Control of Anxious States. Prog Neurobiol. 2003;70:83-244.
56. Miller GE, Chen E, Zhou ES. If It Goes Up, Must It Come Down? Chronic Stress and the Hypothalamicpituitary-Adrenocortical Axis in Humans. Psychol Bull. 2007;133:25-45.
57. Olson KL, Marc DT, Grude LA, et al. Anti-Aging Therapeutics Volume XIII, Chicago: American Academy of Anti-Aging Medicine; 2011;91-100.
58. Heim C, Ehlert U, Hellhammer D. The Potential Role of Hypocortisolism in the Pathophysiology of Stress-Related Bodily Disorders. Psychoneuroendocrinology. 2000;25:1-35.
59. Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: High vs low CRH NE states. Molecular Psychiatry. 2002;7:254-75.
60. Wang R, Y Xu, HL Wu, et al. The Antidepressant Effects of Curcumin in the Forced Swimming Test Involve 5-HT1 and 5-HT2 Receptors. Eur J Pharmacol. 2008;578:43-50.

〈별첨 1〉 Acronym

Acronym		
5-HIAA	5-하이드로옥시인돌초산	5-HydroxyIndoleAcetic Acid
5-HT	5-하이드록시트립타민	5-HydroxyTryptamine
ACTH	부신피질자극호르몬	AdrenoCorticoTropic Hormone
CRH	부신피질자극호르몬유리호르몬	Corticotropin-Releasing Hormone
FST	강제수영검사	Forced Swimmimg Test
HPA axis	시상하부-뇌하수체-부신축	Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis
MAO	모노아민 옥시다제	Monoamine Oxidase
NK cell	자연살해세포	Natural Killer Cell
OFT	광장실험	Open Field Test
SSRI	선택적 세로토닌 재흡수 억제제	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors
TCA	삼환계 항우울제	TriCyclic Antidepressant