

알츠하이머병 유발 동물모델에서 한약제재 경구투여가 기억에 미치는 영향에 대한 국내 연구보고 고찰

한다영, 박나은, 김상호, 정대규

대구한의대학교 한의과대학 신경정신과교실

The Effect of Oral Administration of Herbal Medicines on Memory in Alzheimer's Disease Animal Models: A Review of Animal Study Reports Published in Korea

Da-Young Han, Na-Eun Park, Sang-Ho Kim, Dae-kyoo Chung

Department of Oriental Neuropsychiatry, College of Korean Medicine, Daegu Hanny University

Received: November 21, 2017

Revised: December 16, 2017

Accepted: December 16, 2017

Correspondence to
Dae-kyoo Chung
Department of Oriental
Neuropsychiatry, College of Korean
Medicine, Daegu Hanny University,
Sang-dong, Suseong-gu, Daegu,
Korea.
Tel: +82-53-770-2243
Fax: +82-53-770-2169
E-mail: chung@dhu.ac.kr

Objectives: The objective of this study was to review the effect of oral administration of herbal medicines on the improvement of memory in Alzheimer's disease animal model reported in Korean domestic journals.

Methods: The Korean databases (Koreantk, KISS) were searched with memory as a popular search term. During the searches, only animal study reports were reviewed. Data of animal models, intervention, observation methods of measuring indicators were extracted from the databases.

Results: Typically, 36 articles were reviewed. Twenty-two studies used scopolamine to induce Alzheimer's disease, 24 studies used complex herbal medicines, and 12 studies used simple herbal medicines. Polygalae Radix and Acori Rhizoma were the most frequently used herbal medicines to improve memory in Alzheimer model. To evaluate the effect of herbal medicines, 36 studies used macroscopy, 16 studies used molecular biological analysis, 21 studies used biochemical analysis, 15 studies used histological analysis, and 11 studies used hematological analysis. Each study showed significant improvement with respect to memory indicators.

Conclusions: Overall, the results suggest that treatment employing herbal medicines is an effective option to treat memory impairment in Alzheimer's disease.

Key Words: Alzheimer's disease, Memory, Herbal medicine, Animal model, Review.

I. 서론

현대사회가 점점 고령화 되어감에 따라 노인성 질환, 특히 치매에 대한 사회적 관심이 높아지고 있다. 최근 보고에 따르면 국내에서 65세 이상 노인 환자의 치매 유병률은 9.2%로 상당히 많은 사람들이 치매로 인한 고통을 겪고 있다는 것을 알 수 있다. 특히 치매를 유발하는 가장 흔한 질환은 알츠하이머병(Alzheimer's disease, 이하 AD)으로 1995년 이후 지속적으로 증가 추세를 보이고 있는데, 이는 혈관성 치매의 유병률이 감소하고 있는 것과 대조적이어서 주목할 만하다¹⁾.

AD는 대뇌피질세포가 점차 소실되어 기억장애와 같은 전반적 인지기능장애 및 행동장애가 나타나 결국에는 모든 일상생활 수행능력을 상실하게 되는 신경 퇴행성 질환이다²⁾. AD의 주요 원인 중 하나는 기억과 학습에 관여하는 콜린성 신경전달 기능의 손상이며, 그 결과 나타나는 AD의 주요 증상은 기억력의 감퇴인데, 이 퇴행성 질병에 이환된 환자의 사회생활 가능 여부는 기억력이 상당한 비중을 차지하고 있다³⁾. 따라서 기억 장애에 대한 적극적 치료가 AD환자의 예후에 중요한 영향을 미칠것으로 사료된다.

현재 임상에서 AD의 치료제로 tacrine, donepezil 등의 아세틸콜린에스테라아제 억제제(acetylcholinesterase inhibitor)를 널리 활용하고 있다³⁾. 그러나 이 약물들은 AD의 진행을 더디게 할 뿐 치료제가 아니며, 간독성과 위장관장애 등의 부작용 때문에 현실적으로 치료에 어려움이 많다^{4,5)}. 그러므로 AD환자의 기억력 손상을 회복시키고 일상생활을 잘 수행하기 위하여 부작용이 적고 효과가 우수한 새로운 치료약물 개발에 대한 연구가 매우 필요한 실정이다.

현재 국내에서 AD의 기억력 개선에 대한 한의학적 연구가 활발하게 이루어지고 있으며, 많은 실험과 임상에서 한의학적 치료에 대한 유효성이 보고되고 있다. 조 등⁶⁾의 선행 연구에서 치매 모델을 대상으로 하여 한약제제에 대한 국내 실험연구를 정리, 분석하였으나, 국내 학위논문만을 대상으로 하였고, AD 외 혈관성치매까지 대상에 포함하였으며, 분석한 연구가 2013년 12월까지로 최근 4년간의 연구는 반영되지 않았다. 이에 저자는 최근까지의 국내 한의학 학술지에 발표된 논문을 대상으로 AD 유발 동물모델에 한정하여 한약제제를 경구 투여한 기억력 개선 실험연구 논문들을 고찰함으로써 향후 연구 및 임상에서의 활용에 있어 도움이

되도록 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 검색방법

관련문헌 검색 사이트는 한국전통지식포털(<http://www.koreantk.com>), KISS (<http://kiss.kstudy.com>) 및 오아시스 전통의학정보포털(<http://oasis.kiom.re.kr>)의 데이터베이스 3개를 이용하였다. 각 데이터베이스의 자료는 기간제한 없이 국내 한의학 관련 학술지를 대상으로 하였으며, 검색어는 '기억'으로 하되 각 사이트의 검색전략을 이용하였다. 검색 범위는 제목 및 키워드로 하였다.

2. 자료 추출

국내 한의학 관련 학술지에 게재되었으며, 기억력 개선에 대하여 한약 및 한약재를 이용한 동물실험연구 중 AD 병태 모델을 이용한 논문을 대상으로 하였다. 자료 추출은 2명의 저자(한, 박)에 의해 수행되었으며, 검색된 논문의 초록을 읽고 검토하였다. 다만 초록이 누락되어 있거나 내용이 모호한 경우 원문을 읽고 분석하였다. 자료추출의 선정기준과 배제기준은 다음과 같다.

1) 선정 기준

- (1) 동물대상으로 한 실험연구
- (2) AD 기억력 개선에 효과가 예상되는 한약, 한약재의 소재를 이용한 경우
- (3) 치료 효능에 대한 지표를 측정된 경우

2) 배제 기준

- (1) 실험연구가 아닌 경우
- (2) 대상이 사람이거나 in vitro에 국한된 연구인 경우
- (3) AD 병태모델의 기억력 개선이 주 연구목적이 아닌 경우
- (4) 중재방법이 한약, 한약재의 경구투여가 아닌 경우
- (5) 약물의 일부 성분만을 추출해서 사용한 경우
- (6) 단일효과 보고가 아닌 효과 비교 연구일 경우

III. 결과

1. 자료추출 결과

3개의 데이터베이스에서 검색된 논문은 총 1,529편이었으며, 기억 및 한의학과 관련되지 않은 논문을 제외하고 그 중 국내 한의학 관련 학술지에 게재된 논문만을 선정하여 총 310편이 남았다. 이 중 중복된 논문을 제외하여 총 167편의 논문이 남았다. 167편의 논문을 선정기준과 배제기준을 바탕으로 추출한 결과 131편의 논문이 탈락되고 최종 36편의 논문이 선정되었다(Fig. 1).

2. 실험동물 및 유도약물에 대한 분석

선정된 논문에서 연구대상으로 삼은 실험동물(in vistro 제외)은 mouse를 이용한 논문이 15편이었으며 rat를 이용한 논문은 13편, mouse와 rat을 함께 이용한 논문은 9편이었다. mouse를 이용한 총 24편의 논문 중 ICR를 대상으로 한 논문이 17편, C57BL/6을 대상으로 한 논문이 5편, BALB/c를 대상으로 한 논문이 1편, 나머지 1편은 mouse의 종류를 밝히지 않았다. rat을 이용한 21편의 논문은 종류를 밝히지 않은 1편을 제외한 모든 논문에서 Sprague-Dawley (SD)를 이용하였다. 실험동물은 4~8주령이 주로 사용되었으며 30주령의 노화 rat를 사용한 논문이 6편이었으며 암컷, 수컷을 함께 사용한 논문 1편 외에 수컷을 사용한 경우

는 36편중 34편으로 암컷보다 수컷을 선호하였다. 각 연구에서 AD의 유발을 위해 scopolamine을 이용한 논문이 23편으로 가장 많았으며, ibotenic acid, β -amyloid (A β)를 이용한 논문이 각각 4편, nucleus basalis of meynert (nbM) 손상 수술을 이용한 논문이 3편, saporine 및 trimethyltin (TMT)을 이용한 논문이 각각 1편이었다(Table 1).

3. 중재내용 분석

중재내용은 약물의 구성 및 재료, 양성대조군 약물 종류, 중재기간을 조사하였다(Table 2).

AD를 유발시킨 동물모델에게 경구투여된 약물은 혼합제재를 이용한 논문이 24편, 단일성분을 이용한 논문이 12편으로 분석되었으며 처방 중에는 귀비탕(歸脾湯)이 2회로 가장 많이 연구되었다. AD의 기억력 개선 효능의 소재로 쓰인 약물의 종류는 총 89가지였다. 사용된 용량이나 일수를 배제하고 물질별 사용 빈도수만을 보면 원지(遠志) 및 석창포(石菖蒲)가 16회로 가장 많고 다음으로 당귀(當歸) 12회, 인삼(人蔘) 11회 등의 순서였다(Table 3).

양성대조군을 이용한 18편의 논문 중 16편이 tacrine을 양성대조군 약물로 이용하였으며 나머지 2편의 논문은 각각 piracetam, diazepam 및 docosahexaenoic acid (DHA)를 이용하였다.

중재기간은 짧게는 2일부터 길게는 56일까지였으며, 평

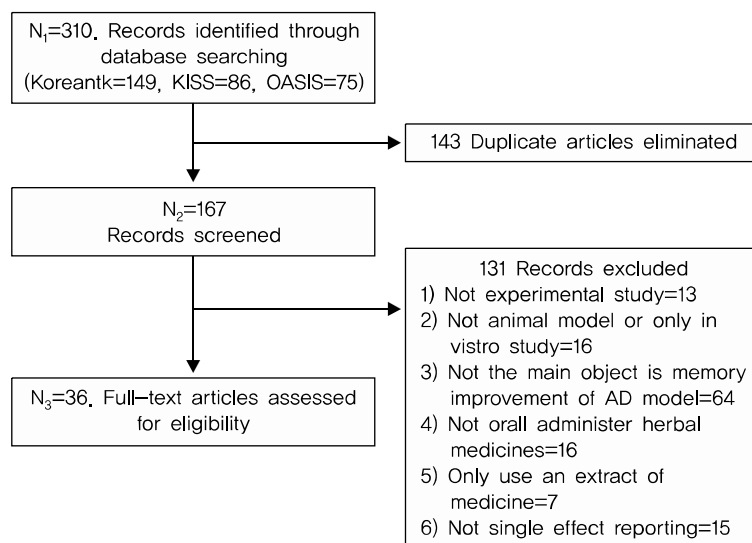


Fig. 1. Flow chart for searching strategy.

Table 1. Summary of Animal Model in Studies

No.	First author (year)	Subject	Age (week)	Sex	Method of induction
1	Jo et al ⁷⁾ (1998)	SD	8	M	nbM damage
2	Kim et al ⁸⁾ (1998)	ICR	4	M	scopolamine
3	Kang et al ⁹⁾ (1999)	- (rat)	8	-	nbM damage
4	Whang ¹⁰⁾ (1999)	SD	-	M	nbM damage
5	Moon et al ¹¹⁾ (2000)	ICR, SD	30 (SD)	-	scopolamine
6	Koh et al ¹²⁾ (2001)	ICR, SD	6, 30	M	scopolamine
7	Lee et al ¹³⁾ (2001)	ICR, SD	6, 30	M	scopolamine
8	Chi ¹⁴⁾ (2002)	SD	-	M	ibotenic acid
9	Eom ¹⁵⁾ (2002)	SD	-	M	ibotenic acid
10	Ha et al ¹⁶⁾ (2002)	ICR, SD	6, 30	M	scopolamine
11	Kang et al ¹⁷⁾ (2003)	ICR	-	M	scopolamine
12	Park et al ¹⁸⁾ (2003)	SD	-	M	ibotenic acid
13	Rho et al ¹⁹⁾ (2003)	SD	-	M	ibotenic acid
14	Yun et al ²⁰⁾ (2003)	ICR, SD	6, 30	M	scopolamine
15	Park et al ²¹⁾ (2004)	SD	-	M	saporine
16	Kim et al ²²⁾ (2005)	ICR, SD	6, 30	M	scopolamine
17	Lee et al ²³⁾ (2005)	ICR, SD	6, 30	M	scopolamine
18	Park et al ²⁴⁾ (2005)	ICR, SD	6, 30	M	scopolamine
19	Choi et al ²⁵⁾ (2006)	ICR, SD	-	-	scopolamine
20	Jang et al ²⁶⁾ (2006)	ICR	8	-	scopolamine
21	Kim et al ²⁷⁾ (2006)	C57BL/6	-	F	β -amyloid
22	Kyung et al ²⁸⁾ (2006)	ICR	5	M	β -amyloid
23	Joshi et al ²⁹⁾ (2007)	- (mouse)	8, 28	M, F	scopolamine
24	Seo et al ³⁰⁾ (2007)	ICR	-	M	scopolamine
25	Park et al ³¹⁾ (2008)	SD	-	M	scopolamine
26	Hwang et al ³²⁾ (2009)	BALB/c	11	M	β -amyloid
27	Jeung et al ³³⁾ (2009)	SD	-	M	TMT
28	Wang et al ³⁴⁾ (2009)	ICR	5	M	scopolamine
29	Jegal et al ³⁵⁾ (2010)	SD	8	M	scopolamine
30	Choi et al ³⁶⁾ (2011)	ICR	5	M	scopolamine
31	Jung et al ³⁷⁾ (2011)	C57BL/6	8	M	scopolamine
32	Jung et al ³⁸⁾ (2011)	C57BL/6	6	M	scopolamine
33	Kim et al ³⁹⁾ (2011)	ICR	5	M	scopolamine
34	Kim et al ⁴⁰⁾ (2012)	SD	8	M	scopolamine
35	Lee et al ⁴¹⁾ (2014)	C57BL/6	-	M	β -amyloid
36	Park et al ⁴²⁾ (2017)	C57BL/6	6	M	scopolamine

SD: Sprague-Dawley, nbM: Nucleus basalis of Meynert, TMT: Trimethyltin.

균적으로 20일 정도의 중재기간을 가졌다.

4. 약물효과의 측정 및 결과분석

AD 유도 동물모델에서 기억력을 개선시키는 약물을 중재로 제공한 후 효과를 평가하는 방법으로는 크게 육안적 관찰(macroscopy), 분자생물학적 분석(molecular biological analysis), 생화학적 분석(biochemical analysis), 조직학적 분석(histological analysis), 혈액학적 분석(hematological analysis)으로 나뉘었다. 육안적 관찰만 사용한 논문은 1편, 육안적 관찰과 조직학적 분석을 사용한 논문은

11편, 육안적 관찰과 생화학적 분석을 사용한 논문은 5편, 육안적 관찰과 분자생물학적 분석을 사용한 논문은 1편, 육안적 관찰과 분자생물학적 분석, 생화학적 분석을 사용한 논문은 3편, 육안적 관찰과 생화학적 분석, 조직학적 분석을 사용한 논문은 2편, 육안적 관찰과 분자생물학적 분석, 조직학적 분석 및 육안적 관찰과 분자생물학적 분석, 혈액학적 분석, 또는 육안적 관찰, 생화학적 분석, 혈액학적 분석을 사용한 논문은 각각 1편이었다. 또한 육안적 관찰, 분자생물학적 분석, 생화학적 분석, 혈액학적 분석을 함께 사용한 논문은 9편, 육안적관찰, 분자생물학적 분석, 생화학적 분석,

Table 2. Summary of Intervention in Studies

No.	Simple, complex	Herbal material	Positive control group material	Period (day)
1 ⁷⁾	Complex	Hyungbangjiwhang-tang (Rehmannie Radix, Corni Fructus, Hoelen, Alismatis Rhizoma, Plantaginis Rhizoma, Angelicae Koreanae Radix, Araliae Herba, Nepetae Herba, Sileris Radix, Mountain Cortex Radix)	-	56
2 ⁸⁾	Complex	Chongmyung-tang (Poria, Polygalae Radix, Acori Rhizoma)	-	14
3 ⁹⁾	Complex	Hyangbujapalmul-tang (Cyperi Rhizoma, Angelicae Gigantis Radix, Paeoniae Radix, Atractylodis macrocephala Rhizoma, Polygoni Multiflori Radix, Cnidii Rhizoma, Aurantii Nobitis Pericarpium, Glycyrrhizae Radix, Zingiberis Rhizoma, Zizyphi inermis Fructus)	-	56
4 ¹⁰⁾	Complex	Sahyangsohap-won (Rhizome Atractylodis macrocephala, Rhizome Inula helenium Linne, Aquilariae Resinatum Lignum, Moschus moschiferus Linne, Styrax benzoin Dryand Resina, Eugenia caryophyllata Thunburg Flos, Bubalus bubalis Linne cornu, Terminalia chebula Retzius Cortex, Cyperi Rhizoma, Piperis Longi Fructus, Balsame of Liquidambar orientalis Miller, Boswellia carterii Birdwood Resina, Crystal of Dryobalanops aromatica Gaertner, Apis indica Radoszkowski)	-	56
5 ¹¹⁾	Complex	Kakamboyanghwanoh-tang (Astragali Radix, Angelicae gigantis Radix, Paeoniae Radix, Lumbricus, Cnidii Rhizoma, Percicae Semen, Carthami Flos, Polygalae Radix, Acori Graminei Rhizoma)	Tacrine	7
6 ¹²⁾	Complex	Boyikcheungnoy-tang (Ginseng Radix, Astragali Radix, Poria, Polygoni Multiflori Radix, Pinelliae Rhizoma, Atractylodis Rhizoma, Rhizome Atractylodis macrocephala, Carthami Flos, Acori Graminei Rhizoma, Massa Medicata Fermentata, Hordei Fructus Germinatus, Alismatis Rhizoma, Gastrodiae Rhizoma, Zingiberis Rhizoma, Crataegii Fructus, Testudinis Plastrum)	Tacrine	14
7 ¹³⁾	Complex	Ansinchengnoy-tang (Cyperi Rhizoma, Rehmannie Radix Preparat, Paeonia Radix, Polygoni Multiflori Radix, Testudinis Plastrum, Zizyphi spinosae Semen, Aurantii Nobitis Pericarpium, Hoelen, Angelicae Gigantis Radix, Salviae Radix, Arillus Longanae, Acori Rhizoma, Pinelliae Rhizoma, Liriopis Tuber, Bombycis Corpus, Tribuli Semen, Perillae Folium, Saussurea Radix, Amomi Semen, Gardeniae Fructus, Coptidis Rhizoma, Glycyrrhizae Radix)	-	10
8 ¹⁴⁾	Complex	Chimae-eum (Ginseng Radix, Angelicae Gigantis Radix, Cnidii Rhizoma, Paeonia Radix alba, Rehmannie Radix, Cuscutae Semen, Curcuma Radix, Arisaematis Radix, Polygalae Radix, Acori Graminei Rhizoma, Crataegii Fructus, Hirudo, Alpiniae oxyphyllae Fructus)	-	35
9 ¹⁵⁾	Complex	Sinsunbullo-dan (Ginseng Radix, Angelicae Gigantis Radix, Rehmannie Radix Preparat, Cuscutae Semen, Cortex Eucommiae, Achyranthis Radix, Morindae Radix, Acori Graminei Rhizoma, Lycii Fructus, Polygalae Radix, Cortex Lycii Radicis, Poria)	-	28
10 ¹⁶⁾	Complex	Kakamgobon-hwan (Salviae Miltiorrizae Radix, Rehmannie Radix Preparat, Asparagi Radix, Poria, Liriopis Tuber, Glycyrrhizae Radix, Ginseng Radix, Polygalae Radix, Acori Graminei Rhizoma, Cinnabaris)	Tacrine	14
11 ¹⁷⁾	Complex	Gongjadaesunggijchimjung-bang (Chineny Reevesii, Fossilia Ossis Mastodi, Polygalae Radix, Acori Graminei Rhizoma)	DHA	10
12 ¹⁸⁾	Complex	Taebong-eum (Rehmannie Radix, Cnidii Rhizoma, Angelicae Gigantis Radix, Paeoniae Radix, Coptidis Rhizoma, Phellodendri Radix, Scutellariae Radix, Gardeniae Fructus, Poria, Acori Graminei Rhizoma, Amomi Semen, Gastrodiae Rhizoma, Uncariae Ramulus et Uncus, Polygalae Radix, Saussurea Radix, Bambusae Caulis in Taeniam, Poncin Fructus)	-	35
13 ¹⁹⁾	Complex	Geonne-Eum (Cervi plantotrichum Cornu, Testudinis Plastrum)	-	28
14 ²⁰⁾	Simple	Cyperi Rhizoma	Tacrine	14
15 ²¹⁾	Complex	Saruktang-gamibang (Poria Hoelen, Dioscorea Rhizoma, Corni Fructus, Rehmannie Radix Preparat, Angelicae Gigantis Radix, Paeonia Radix, Cnidii Rhizoma, Moutan Cortex Radicis, Alismatis Rhizoma, Hoelen, Polygalae Radix, Zizyphi Semen, Cyperi Rhizoma, Scrophulariae Radix, Acori Graminei Rhizoma, Amomum Xanthioides Fructus, Ginseng Radix)	-	21
16 ²²⁾	Simple	Phellodendri Radix	Tacrine	21
17 ²³⁾	Simple	Dochroa febrifuga	Tacrine	7
18 ²⁴⁾	Simple	Rheum palmatum	Tacrine	21
19 ²⁵⁾	Simple	Amomum villosum	Tacrine	21
20 ²⁶⁾	Simple	Rhododendron simsii Palnch	Tacrine	21
21 ²⁷⁾	Complex	Jangwon-dan (Polygalae Radix, Arillus Longanae, Rehmannia glutinosa, Scrophulariae Radix, Acori Graminei Rhizoma, Cinnabaris, Ginseng Radix, Poria, Angelicae Gigantis Radix, Zizyphi spinosae Semen, Liriopis Tuber, Biotae Semen)	Tacrine	56

Table 2. Continued

No.	Simple, complex	Herbal material	Positive control group material	Period (day)
22 ²⁸⁾	Complex	Jujudokseo-hwan (Poria, Polygalae Radix, Ginseng Radix, Aurantii Nobitis Pericarpium, Acori Rhizoma, Angelicae sinensis Radix, Glycyrrhizae Radix)	-	7
23 ²⁹⁾	Simple	Foeniculum vulgare Linne	Piracetam, diazepam	8
24 ³⁰⁾	Complex	HT008-1 (Ginseng Radix, Acanthopanax Senticosi Radix et Caulis, Angelicae Gigantis Radix, Scutellariae Radix)	Tacrine	2
25 ³¹⁾	Simple	Acori Graminei Rhizoma	-	14
26 ³²⁾	Complex	Woogui-um (Aconiti Tuber, Cinnamomi Cortex Spissus, Rehmannie Radix Preparat, Corni Fructus, Dioscorea Rhizoma, Lycii Fructus, Glycyrrhizae Radix)	-	14
27 ³³⁾	Complex	Yukmijihwangtang-gamibang (Rehmanniae Radix, Cornii Fructus, Dioscoreae Radix, Hoelen, Mountain Cortex Radix, Alismatis Radix, Lycii Fructus)	-	14
28 ³⁴⁾	Simple	Crataegus pinnatifida	Tacrine	8
29 ³⁵⁾	Simple	Poria Cocos	-	6
30 ³⁶⁾	Complex	Gongjin-dan plus Polygala Folium, Polygalae Radix, Acori Graminei Rhizoma (Moschus, Cervi plantotrichum Cornu, Angelicae Gigantis Radix, Corni Fructus, Polygala Folium, Polygalae Radix, Acori Graminei Rhizoma)	Tacrine	8
31 ³⁷⁾	Simple	Arillus Longanae	-	18
32 ³⁸⁾	Complex	Jeongji-hwan (Ginseng Radix, Poria, Polygalae Radix, Acori Graminei Rhizoma)	-	18
33 ³⁹⁾	Complex	Polygala Folium, Polygalae Radix, Acori Graminei Rhizoma mixed	Tacrine	8
34 ⁴⁰⁾	Complex	Gwibi-tang (Angelicae Gigantis Radix, Arillus Longanae, Semen Zizyphi spinosae, Polygalae Radix, Ginseng Radix, Astragali Radix, Rhizome Atractylodis macrocephala, Radix Hoelen cum, Saussurea Radix, Glycyrrhizae Resina, Zingiberis Rhizoma, Fractus Zizyohi jujubae)	Tacrine	14
35 ⁴¹⁾	Complex	Guibi-tang (Angelicae Gigantis Radix, Arillus Longanae, Semen Zizyphi spinosae, Polygalae Radix, Ginseng Radix, Astragali Radix, Rhizome Atractylodis macrocephala, Radix Hoelen cum, Saussurea Radix, Glycyrrhizae Resina, Zingiberis Rhizoma, Fractus Zizyohi jujubae)	-	21
36 ⁴²⁾	Simple	Aucklandiae Radix	Tacrine	28

DHA: Docosahexaenoic acid.

Table 3. Frequency of Herbal Materials for Memory Improvement Effect on Alzheimer's Disease

Frequency	Herb material
16	Acori Rhizoma, Polygalae Radix
12	Angelicae Gigantis Radix
11	Ginseng Radix
9	Poria, Hoelen cum Pini Radix, Rehmannie Radix Preparat
7	Glycyrrhizae Radix
6	Aucklandiae Radix, Paeoniae Radix
5	Atractylodis Rhizoma Alba, Corni Fructus, Cnidii Rhizoma, Cyperi Rhizoma, Zizyphi Semen
4	Testudinis Plastrum, Amomi Semen, Crataegii Fructus, Aurantii Nobitis Pericarpium, Alismatis Rhizoma, Astragali Radix, Longanae Arillus
3	Lycii Fructus, Liriopsis Tuber, Zizyphi inermis Fructus, Mountain Cortex Radix, Dioscorea Rhizoma, Zingiberis Rhizoma Recens, Polygoni Multiflori Radix
2	Cervi plantotrichum Cornu, Salviae Miltiorrhizae Radix, Eucommiae Cortex, Pinelliae Rhizoma, Moschus, Polygala Folium, Cinnabaris, Gastrodiae Rhizoma, Gardeniae Fructus, Cuscutae Semen, Scrophulariae Radix, Scutellariae Radix, Coptidis Rhizoma, Phellodendri Radix
1	Terminalia chebula Retzius Cortex, Angelicae Koreanae Radix, Zingiberis Rhizoma Siccus, Arisaematis Radix, Rheum palmatum, Percicae Semen, Araliae Herba, Rhododendron simsii Palnch, Hordei Fructus Germinatus, Sileris Radix, Bombycis Corpus, Tribuli Semen, Apis indica Radoszkowski, Aconiti Tuber, Dichroae Radix, Rehmanniae Radix Crudus, Perillae Folium, Styrax Liquidus, Bubalis bubalis Linne cornu, Hirudo, Styrax benzoin Dryand Resina, Fossilia Ossid Mastodi, Massa Medicata Fermentata, Crystal of Dryobalanops aromatica Gaertner, Achyranthis Radix, Curcuma Radix, Boswellia carterii Birdwood Resina, Cinnamomi Cortex Spissus, Alpiniae oxyphyllae Fructus, Acanthopanax Senticosi Radix et Caulis, Syzygii Flos, Uncariae Ramulus et Uncus, Bambusae Caulis in Taeniam, Cortex Lycii Radicis, Lumbricus, Poncin Fructus, Plantaginis Rhizoma, Atractylodis Rhizoma, Asparagi Radix, Aquilariae Resinatum Lignum, Morindae Radix, Piperis Longi Fructus, Nepetae Herba, Carthami Flos, Foeniculum vulgare Linne, Biotae Semen

조직학적 분석을 함께 사용한 논문은 1편이었다(Fig. 2).

육안적 관찰에는 passive avoidance test, Morris water maze test 등 동물모델의 기억력 측정 실험 중심으로 사용되었고, 분자생물학적 분석은 RT-PCR을 이용한 acetylcholinesterase (AChE) mRNA, amyloid precursor protein (APP) mRNA, interleukin (IL)-1 β mRNA 등의 유전자 수준의 분석과 western blot을 이용한 APP, PS (presenilin)-1, PS-2 등의 단백질 함량을 측정하는 세포성 단백질 수준의 분석을 시행하였고, 생화학적 분석은 세포내 acetylcholine (ACh) 함량, AChE의 활성 및 산화스트레스 표지자인 malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH), catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD), reactive oxygen species (ROS) 등의 수치, 염증 수치, 세포독성을 분석하였다. 또한 조직학적 분석은 면역조직화법과 광학 현미경 등을 이용하여 A β 축적 및 tau 단백질 축적, 간손상 및 뇌손상, 뇌조직의 허혈크기 등을 분석하였다. 혈액학적 분석에는 glucose, uric acid, AChE, white blood cell (WBC), red blood cell (RBC), platelet (PLT) 등이 주로 평가되었다. 평가방법의 구체적인 항목은 Table 4와 같다.

IV. 고찰

AD는 일단 발병하면 지속적으로 진행하며 근본적인 치료법이 없는 퇴행성 질환으로, 노인인구에서 치매를 유발하는 가장 흔한 질환이다. 임상양상으로 기억장애, 지남력 손

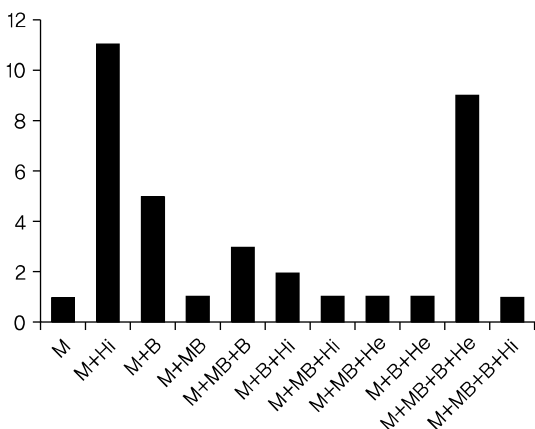


Fig. 2. The number of published studies is analyzed by the observation methods of measuring indicators.

M: Macroscopy, Hi: Histological analysis, B: Biochemical analysis, MB: Molecular biological analysis, He: Hematological analysis.

상, 언어장애 등의 인지기능장애 및 불안, 우울, 망상 등의 심리증상과 공격성, 배회, 부적절한 성행동 등의 이상행동이 서서히 발생하여 점진적으로 진행된다³⁾. 이 중 기억장애는 이 질환의 가장 흔한 초기 증상으로, AD 환자의 대뇌피질과 대뇌의 해마조직에서 신경전달물질인 ACh의 분해과정이 AChE에 의해 촉진되면서 그 수가 감소하여 기억력 및 인지 기능 장애가 발생한다. 또한 실제 AD환자의 기저 전뇌 (basal forebrain)에서 콜린성 신경세포의 퇴행이 발견되었다⁴³⁾. 이 때문에 현재 AD의 주된 치료제로 tacrine, donepezil 등으로 대표되는 AChE inhibitor가 사용되고 있다^{3,43)}. 그러나 이러한 AChE inhibitor들은 오심, 구토, 설사, 식욕 감퇴, 어지러움, 근육경련, 수면장애, 위장관 장애 등의 부작용이 흔히 동반되며 특히 tacrine에서는 황달을 수반하는 간세포의 괴사와 심한 간독성이 부작용으로 보고된 적 있다^{43,44)}. 따라서 이러한 문제점을 보완하기 위해 안전하고 장기 복용이 가능한 한약학적 AD 치료제 개발이 요구되고 있다.

이에 저자는 국내에서 발표된 AD 유발 동물모델에 한약 제재를 경구 투여한 실험연구 논문들을 고찰하여 향후 임상

에 활용 가능한 한방치료제 연구에 도움이 되고자 하였다. 본 연구는 AD의 기억력 개선 효과가 예상되는 약물들을 탐색하여 그 효능을 관찰한 논문들을 분석하였다. 동물을 대상으로 하여 한약제재를 중재로 삼고 AD에 치료에 적절한 평가도구를 사용한 논문 36편을 선정하고 실험동물, 중재내용, 평가법, 측정지표 및 주요 결과를 분석하였다.

AD의 기억력 개선 효과를 평가하기 위한 연구대상은 C57BL/6 mouse와 BALB/c mouse, ICR mouse, SD rat였으며, 그 중 SD rat가 주로 이용되었다. SD rat는 비근교계로서 당뇨병, 비만, 암 및 심혈관 질환 연구 등 독성학과 약물학을 포함하는 생의학 연구의 거의 모든 분야에서 널리 사용되고 있다⁴⁵⁾.

AD를 유발하기 위해 가장 많이 사용된 방법은 scopolamine을 복강주사한 방법이었으며 총 23편의 연구에서 시행되었다. Mouse와 rat에게 scopolamine을 투여하면 대뇌에서 AChE가 활성화되고 ACh의 양이 급격히 감소하여 기억과 인지 장애를 일으킨다¹¹⁾. Scopolamine은 일반적으로 인지기능장애 연구에 가장 많이 사용되는 무스카린성 수용체 길항제이므로⁴⁶⁾ 본 연구에서 또한 가장 많이 채택되어 이용된 것으로 보인다.

중재약물은 단일제제의 효능을 알아본 논문이 12편, 혼

Table 4. Summary of the Measuring indicators and Results

No.	Measuring indicators
1 ⁷⁾	Morris water maze test, radial arm maze test, histological observation (brain)
2 ⁸⁾	Passive avoidance test, AChE activity
3 ⁹⁾	Morris water maze test, histological observation (brain)
4 ¹⁰⁾	Morris water maze test, radial arm maze test, histological observation (brain)
5 ¹¹⁾	Morris water maze test, mRNA (APP, PS-1,2), glucose, uric acid, AChE activity, WBC, RBC, PLT
6 ¹²⁾	Morris water maze test, cytotoxicity, mRNA (AChE, NOSII), western blot (APP, PS-1,2), WBC, RBC, PLT, glucose, uric acid, AChE activity
7 ¹³⁾	Morris water maze test, cytotoxicity, mRNA (AChE, NOSII, IL-1 β , IL-6, TNF- α), western blot (APP, PS-1,2), WBC, RBC, PLT, glucose, uric acid, AChE activity, ROS, cytotoxicity, IL-1 β , TNF- α
8 ¹⁴⁾	Morris water maze test, ChAT, AChE activity
9 ¹⁵⁾	Morris water maze test, ChAT, AChE activity
10 ¹⁶⁾	Morris water maze test, cytotoxicity, mRNA (AChE, NOSII), western blot (APP, PS-1,2), WBC, RBC, PLT, glucose, uric acid, AChE activity, cytotoxicity
11 ¹⁷⁾	Passive avoidance test, AChE activity (in vivo&vitro)
12 ¹⁸⁾	Morris water maze test, ChAT, AChE activity
13 ¹⁹⁾	Morris water maze test, ChAT, AChE activity
14 ²⁰⁾	Morris water maze test, cytotoxicity, mRNA (AChE, NOSII), AChE activity, western blot (APP, PS-1,2), WBC, RBC, PLT, glucose, uric acid
15 ²¹⁾	Morris water maze test, AChE, ChAT
16 ²²⁾	Morris water maze test, cytotoxicity, mRNA (IL-1 β , IL-6, APP, AChE, GFAP), AChE activity, glucose, uric acid
17 ²³⁾	Morris water maze test, cytotoxicity, mRNA (APP, AChE, GFAP, IL-1 β , IL-6, TNF- α), AChE activity, glucose, uric acid
18 ²⁴⁾	Morris water maze test, cytotoxicity, mRNA (APP, AChE, GFAP, IL-1 β , IL-6, TNF- α), AChE activity, glucose, uric acid
19 ²⁵⁾	Morris water maze test, cytotoxicity, mRNA (APP, AChE, GFAP, IL-1 β , IL-6, TNF- α), AChE activity, glucose, uric acid
20 ²⁶⁾	Morris water maze test, cytotoxicity, mRNA (APP, AChE, GFAP, IL-1 β , IL-6, TNF- α), AChE activity, glucose
21 ²⁷⁾	Morris water maze test, cytotoxicity, mRNA (APP, AChE, GFAP, IL-1 β , IL-6, TNF- α), western blot (APP), AChE activity, MDA, GFAP, CD68/CD11b, histological observation (brain), cytotoxicity, IL-1 β , TNF- α
22 ²⁸⁾	Passive avoidance test, Y maze test, NF- κ B, mRNA (PKB, NGF- α)
23 ²⁹⁾	Passive avoidance test, elevated plus maze test, AChE activity
24 ³⁰⁾	Passive avoidance test, Y maze test, AChE activity
25 ³¹⁾	Morris water maze test, radial arm maze test, AChE
26 ³²⁾	Morris water maze test, Bax, apoptosis, MAP2, Tau protein, cytotoxicity
27 ³³⁾	Morris water maze test, ChAT, cAMP
28 ³⁴⁾	Passive avoidance test, Morris water maze test, Y maze test
29 ³⁵⁾	Morris water maze test, Y maze test, mRNA (AChE, ChAT, mAChR), western blot (ChAT, BDNF), CREB
30 ³⁶⁾	Passive avoidance test, Morris water maze test, Y maze test, AChE activity
31 ³⁷⁾	Passive avoidance test, Morris water maze test, Y maze test, fear conditioning test, ACh, AChE activity, mRNA (ChAT, AChE, mAChR, TNF- α , IL-1 β), western blot (p65, ERK1/2, p38)
32 ³⁸⁾	Passive avoidance test, Morris water maze test, Y maze test, fear conditioning test, ROS, GSH, mRNA (GCL, HO-1), western blot (GCL, SOD, HO-1, BDNF, ERK1/2, CREB, PKB/Akt, 4-HNE)
33 ³⁹⁾	Passive avoidance test, Morris water maze test, Y maze test, AChE activity
34 ⁴⁰⁾	Passive avoidance test, Morris water maze test, ACh, AChE activity, histological observation (liver, kidney)
35 ⁴¹⁾	Morris water maze test, cytotoxicity, β -amyloid accumulation, apoptosis
36 ⁴²⁾	Passive avoidance test, Morris water maze test, body weight, mRNA (ChAT), MDA, GSH, CAT, SOD, ACh, AChE activity, ChAT activity

AChE: Acetylcholinesterase, APP: Amyloid precursor protein, PS: presenilin, WBC: White blood cell, RBC: Red blood cell, PLT: Platelet, NOSII: Nitric oxide synthase II, IL: interleukin, TNF: Tumor necrosis factor, GFAP: Glial fibrillary acidic protein, MDA: Malondialdehyde, PKB: protein kinase B, NGF- α : Nerve growth factor- α , MAP2: Microtubule-associated protein 2, ChAT: Choline acetyltransferase, mAChR: Muscarinic acetylcholine receptor, BDNF: Brain-derived neurotrophic factor, CREB: cAMP response element-binding protein, ACh: Acetylcholine, ERK1/2: Extracellular signal-regulated kinase 1/2, GCL: Glutamyl cystein ligase, HO-1: Heme oxygenase-1, 4-HNE: 4-hydroxy nonenal, GSH: Glutathione, CAT: Catalase, SOD: Superoxide dismutase.

합제재의 효능을 알아본 논문이 24편으로, 혼합제재의 효능에 대한 논문이 많은 비중을 차지하였다. 중재약물로 쓰인 약물의 종류는 총 95가지였으며 그 중 원지(遠志), 석창포(石菖蒲)가 16회로 가장 많이 사용되었으며, 당귀(當歸) 12회, 인삼(人蔘) 11회 순으로 다용되었다.

원지(遠志)는 귀비탕(歸脾湯), 가감보본환(加減固本丸), 보익청뇌탕(補益淸腦湯) 등 총 16가지 혼합제재의 구성약물로 포함되었으며, 한의학적으로 영심안신(寧心安神), 거담리규(祛痰利竅), 소산옹종(消散癰腫)의 효능이 있어 심신불교(心神不安), 건망(健忘), 정신착란(精神錯亂), 신지황홀(神

志恍惚) 등의 치료에 쓰이는 안신약(安神藥)이다⁴⁷⁾. 석창포(石菖蒲)의 경우 가감고본환(加減固本丸), 가감보양환오탕(加減補陽還伍湯), 가미신선불노단(加味神仙不老丹), 공자대성지침중방(孔子大聖智枕中方) 등 총 15가지 혼합제제의 구성약물로 포함되었으며, 신온(辛溫)하지만 방향성이 있어 활담선옹(豁痰宣壅), 개규통폐(開竅通閉)하고 성신건뇌(醒神健腦)하므로 기억모호(記憶模糊), 전광(癲狂), 치매(癡呆)에 쓰이는 개규약(開竅藥)의 요약(要藥)이 된다⁴⁷⁾. 약리학적으로 원지(遠志)는 AChE 및 신경세포 손상을 억제하고 A β 를 감소시켜 기억 손상을 개선하며, 석창포(石菖蒲)는 대뇌에서 norepinephrine, dopamine, serotonin 등의 신경전달물질을 증가시키고, AChE의 활성화를 감소시킴으로써 인지기능을 개선한다⁴⁸⁾. 또한 박 등³¹⁾의 연구에서 석창포(石菖蒲) 단일약물 실험 및 박 등⁴⁹⁾의 총명탕(聰明湯)과 원지(遠志), 석창포(石菖蒲)의 기억력장애에 대한 비교 연구에서 원지(遠志)와 석창포(石菖蒲)의 기억력 개선 효과가 입증되었고, 문 등¹¹⁾, 박 등²¹⁾, 최 등³⁶⁾의 연구의 중재약물에서 원지(遠志)와 석창포(石菖蒲)가 가감약물로 선택되어 기억력 개선에 대한 유의한 결과를 얻었다.

당귀(當歸)는 귀비탕(歸脾湯), 주자독서환(朱子讀書丸), 향부자팔물탕(香附子八物湯) 등 총 12가지 혼합제제의 구성약물로 포함되었으며, 온양보혈(溫陽補血)의 효능이 있어 혈허(血虛)로 인한 여러 증상에 쓰이는 보혈약(補血藥)이다. 인삼(人蔘)은 귀비탕(歸脾湯), 가감고본환(加減固本丸), 보익청뇌탕(補益淸腦湯) 등 총 11가지 혼합제제의 구성약물로 포함되었고, 대보원기(大補元氣), 고탈생진(固脫生津), 안신(安神)하는 효능이 있어 당귀(當歸), 원지(遠志) 등과 함께 배합하여 건망정충(健忘怔忡)을 치료한다⁴⁷⁾.

이와 같이 AD 기억력 개선 연구의 중재약물을 분석한 결과, 한의학적으로 AD의 기억력 손상을 담탁조규(痰濁阻竅), 기혈허약(氣血虛弱)으로 변증하여 향후 AD 치료제의 개발 및 임상에서 원지(遠志), 석창포(石菖蒲), 당귀(當歸), 인삼(人蔘)이 활용될 수 있을 것으로 사료된다.

실험평가를 위한 방법은 크게 육안적 관찰, 분자생물학적 분석, 생화학적 분석, 조직학적 분석, 혈액학적 분석으로 나눌 수 있었다. 육안적 관찰은 Morris water maze test, passive avoidance test, Y maze test, radial arm maze test, fear conditioning test 등의 방법을 이용하여 동물모델을 이용한 행동 실험을 중심으로 분석하였으며, 동물모델

의 체중 변화를 측정한 1편의 연구를 포함하여 36편의 모든 연구에서 육안적 관찰 방법이 시행되었다.

이 중 가장 많이 선택된 검사법은 31회 이용된 Morris water maze test로, 주로 장기기억 능력을 평가하는 과제로서 동물 주변에 있는 단서들을 사용하고 기억하는 능력인 공간준거기억(spatial reference memory)을 측정하는 검사이다⁵⁰⁾. 이는 공간정보 이외의 단서들을 통제하기 쉬우며, 비협조적인 동물도 쉽게 실험할 수 있고, 어떤 동물도 쉽고 빨리 학습하도록 하는 이점이 있기 때문에^{51,52)} 다수의 연구에서 이용된 것으로 보인다.

대부분의 연구에서 각 중재약물들은 유의한 결과를 보였으나, 황¹⁰⁾은 사향소합원(麝香蘇合元)이 AD 유발 동물 행동 실험에서 기억력 개선에 효과적이라는 점을 입증하지 못했으며, 조 등⁷⁾은 Morris water maze test에서 형방지황탕(荊防地黃湯)의 기억력 개선에 대한 유의한 결과를 얻지 못했지만 radial arm maze test에서 유의한 결과를 얻어 형방지황탕(荊防地黃湯)이 작업기억 능력의 개선에 효과가 있음을 확인하였다.

분자생물학적 분석에서는 RT-PCR을 이용한 AChE mRNA, APP mRNA, IL-1 β mRNA 등의 유전자 수준의 분석과 western blot을 이용한 APP, PS-1, PS-2 등의 단백질 함량을 측정하는 세포성 단백질 수준의 분석을 시행하였으며, 36편 중 16편에서 분자생물학적 분석방법을 이용하였다.

문 등¹¹⁾, 고 등¹²⁾, 이 등¹³⁾, 하 등¹⁶⁾, 윤 등²⁰⁾은 APP, PS-1, PS-2의 단백질 발현을 분석하였으며, 김 등²²⁾, 이 등²³⁾, 박 등²⁴⁾, 최 등²⁵⁾, 장 등²⁶⁾, 김 등²⁷⁾은 APP mRNA 발현을 분석했다. AD의 주요 원인으로 생각되는 A β 침착은 APP의 여러 분해효소 중 γ -secretase의 성분이 되는 PS 또는 APP 유전자의 돌연변이에 의해 발생한다⁴³⁾. 따라서 중재약물의 A β 생성 억제에 대한 효과를 파악하기 위해 APP, PS-1, PS-2를 분석한 것으로 보인다.

이 등¹³⁾, 김 등²²⁾, 이 등²³⁾, 박 등²⁴⁾, 최 등²⁵⁾, 장 등²⁶⁾, 김 등²⁷⁾, 정 등³⁷⁾은 중재약물들이 proinflammatory cytokine의 생성 억제로 항염증작용을 일으켜 AD 기억력 저하를 개선시키는 것을 확인하기 위해 IL-1 β , IL-6, tumor necrosis factor (TNF)- α mRNA를 분석하였는데 여덟 연구 모두에서 실험군의 IL-1 β , IL-6, TNF- α mRNA 발현이 억제되는 유의한 결과를 얻었다. 특히 이 등¹³⁾, 김 등²⁷⁾은

microglial cell에서의 IL-1 β , TNF- α 발현을 확인하여 중재약물이 유전자 수준뿐만 아니라 세포성 단백질 수준에서도 효과적으로 염증반응을 억제함을 밝혔다. 또한 김 등²⁷⁾은 astrocyte와 microglial cell의 활성화표면 분자인 glial fibrillary acidic protein (GFAP)와 CD68/11b 발현 세포수를 측정하여 astrocyte와 microglial cell의 활성을 추가적으로 분석하였다. 이는 proinflammatory cytokine이 뇌의 astrocyte와 microglial cell에서 생성되기 때문으로 보인다⁵³⁾.

제갈 등³⁵⁾은 기억 또는 시냅스 가소성과 연관된 다양한 유전자의 프로모터 부위에 부착하는 상위 전사인자 cAMP response element-binding protein (CREB)⁵⁴⁾ 발현과 신경세포의 성장과 생존을 조절하는 신경영양인자 brain-derived neurotrophic factor (BDNF)⁵⁵⁾ 단백질 발현을 분석하여 CREB 활성화에 의해 증가된 BDNF의 단백질 발현을 통한 茯神의 인지기억력 향상 효과를 입증하였다.

경 등²⁸⁾은 유일하게 protein kinase B (PKB)와 nerve growth factor (NGF)를 분석하였다. PKB는 세포의 생존과 성장 및 당 대사 작용을 하는 조절인자로서 A β 의 독성으로 인한 세포사멸을 억제하는 역할을 하며⁵⁶⁾, NGF는 교감신경계와 일부 감각신경의 성장과 분화를 조절하는 펩티드 인자이다⁵⁷⁾. 연구결과 주자독서환(朱子讀書丸)이 PKB와 NGF를 증가시켜 A β 로 인한 신경 세포 사멸을 억제함으로써 AD으로 인한 기억력 저하를 개선시킴이 확인되었다.

생화학적 분석은 세포내 ACh의 함량, AChE의 활성, 산화스트레스 표지자인 MDA, GSH, CAT, SOD, ROS 등의 수치, 염증 수치 및 세포독성을 분석하였으며, 25편의 연구에서 생화학적 분석방법을 시행하였다.

다수의 연구에서 AD의 주요 병리기전으로 알려진 콜린성 신경계에 대한 중재약물들의 효과에 대해 분석하였다. 총 28편의 연구에서 콜린성 신경계 물질인 ACh, AChE, ChAT에 대해 분석하였는데, 그 중 박 등⁴²⁾은 유전자 및 단백질 수준에서 ACh의 합성에 관여하는 ChAT의 활성을 측정하여 유의한 결과를 얻었고, 최 등²⁵⁾, 김 등²⁷⁾은 유전자 및 단백질 수준에서 ACh를 분해하는 효소인 AChE의 활성 억제를 측정하여 유의한 결과를 얻었다. 또한 이 등¹³⁾, 하 등¹⁶⁾, 윤 등²⁰⁾, 김 등²²⁾, 박 등²⁴⁾, 장 등²⁶⁾은 유전자 및 단백질 수준뿐만 아니라 혈청 수준에서의 AChE 활성 억제를 측정하여 유의한 결과를 얻었다. 정 등³⁷⁾의 연구에서 AChE mRNA와 ChAT mRNA 발현의 유의한 증가는 없었으나 단

백질 수준에서 유의한 AChE 활성 감소 및 ACh 함량 증가를 확인하여 용안육(龍眼肉)이 유전자 발현에는 영향을 미치지 않은 채 AChE 활성을 억제하여 ACh 양을 증가시킴으로써 콜린 신경계 활성을 강화함을 밝혔다.

이 등¹³⁾, 김 등²⁷⁾, 정 등³⁸⁾, 박 등⁴²⁾은 또다른 AD의 원인이 되는 산화성 손상에 대해 분석하였다. 정상적으로 인체는 효과적 항산화 시스템에 의해 생체 내 ROS 농도가 비교적 낮은 수치로 유지된다. 그러나 뇌는 쉽게 과산화 될 수 있는 지방산이 많으며, 산소 요구량이 높고, 항산화제 기능이 낮아 산화성 스트레스에 매우 민감하다. 특히 AD 환자의 뇌 조직에서 이러한 산화성 손상이 광범위하게 발견된다⁴³⁾. 따라서 네 연구는 중재약물의 항산화효과에 의한 AD의 치료효과를 확인하기 위해 산화물질인 ROS과 지질과산화지표인 MDA 및 항산화물질인 GSH, CAT, SOD를 분석하였으며, 특히 정 등³⁰⁾의 연구에서는 GSH의 양을 조절하는 효소인 γ -glutamyl cystein ligase (GCL)의 유전자 및 단백질 수준의 발현과 또다른 지질과산화지표인 4-hydroxy nonenal (HNE), 항산화물질 heme oxygenase (HO)-1의 단백질 발현을 추가적으로 분석하여 유의한 결과를 얻었다.

조직학적 분석은 면역조직화학법과 광학현미경 등을 이용하여 A β 축적 및 tau 단백질 축적, 간손상 및 뇌손상, 뇌조직의 허혈크기 등을 분석하였으며, 총 16편의 연구에서 시행되었다.

김 등⁴⁰⁾은 중재약물에 의한 간 또는 신의 조직학적 손상 여부를 확인하였으며, 조 등⁷⁾, 강 등⁹⁾, 황¹⁰⁾은 nbM 손상 모델에서 손상 부위의 위치를 확인하였고, 지¹⁴⁾, 엄¹⁵⁾, 박 등¹⁸⁾, 노 등¹⁹⁾, 박 등²¹⁾, 박 등³¹⁾, 정 등³³⁾은 조직학적 분석방법으로 콜린성 신경계의 활성을 평가하였다. 또한 이 등⁴¹⁾은 다양한 염색 방법을 이용하여 중재약물의 신경세포 독성과 세포사멸 억제효과 및 축적된 A β 감소효과를 분석하여 유의한 결과를 얻었으며, 황 등³²⁾은 또다른 AD의 원인이 되는 tau 단백질 양의 감소를 확인하여 중재약물의 치료 효과를 밝혔다.

혈액학적 분석은 동물모델의 혈액내 AChE 활성과 glucose, uric acid, WBC, RBC, PLT를 측정하였으며 11편의 연구에서 혈액학적 분석방법을 시행하였다.

문 등¹¹⁾, 고 등¹²⁾, 이 등¹³⁾, 하 등¹⁶⁾, 윤 등²⁰⁾, 김 등²²⁾, 이 등²³⁾, 박 등²⁴⁾, 최 등²⁵⁾, 장 등²⁶⁾은 AD 환자의 뇌 대사 에너지원으로 사용되어 ACh의 합성에 관여하여 기억력을

개선시키는 glucose⁵⁸⁾와 AD와 혈관성 치매에서 증가한다고 보고되어 있는 uric acid⁵⁹⁾를 분석하여 각 중재약물의 기억력 개선효과에 대한 유의한 결과를 얻었다. 또한 그 중 문 등¹¹⁾, 고 등¹²⁾, 이 등¹³⁾, 하 등¹⁶⁾, 윤 등²⁰⁾은 WBC, RBC, PLT 수치를 분석하여 각 중재약물들이 혈액성분에 특별한 부작용을 일으키지 않는다는 것을 밝혔다.

이와 같이 각각의 논문들은 AD의 다양한 지표에 있어서 유의한 결과를 나타내었다. 그러나 이 중 왕 등³⁴⁾은 AD의 기억력 개선에 있어 육안적 접근만을 이용하였으며 조 등⁷⁾, 강 등⁹⁾, 황¹⁰⁾ 또한 nbM 손상부위를 조직학적으로 확인한 것을 제외하면 직접적으로 기억력 개선에 관한 분석방법으로는 육안적 접근만을 이용하여 동물 행동실험에서 증명된 중재약물의 기억력 개선 효과의 기전에 대한 연구가 부족하였다. 더불어 김 등⁸⁾, 최 등³⁶⁾, 김 등³⁹⁾의 연구에서 동물 행동 실험을 통해 각 중재약물이 기억력 개선의 유의한 효과가 있음을 확인했지만 AChE의 활성 억제에 대한 분석에서는 의미있는 결과를 얻지 못하여 기억력 개선 효과에 대한 기전을 밝히지 못했다. 그러므로 산사(山楂), 사향소합원(麝香蘇合元), 향부자팔물탕(香附子八物湯), 형방지황탕(荊防地黃湯), 공진단(供辰丹)과 영신초(靈神草), 원지(遠志), 석창포(石菖蒲)의 혼합제제, 영신초(靈神草), 원지(遠志), 석창포(石菖蒲)의 혼합제제, 총명탕(聰明湯)의 기억력 개선 기전에 대한 추가적 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 연구대상 논문들의 대부분이 scopolamine 유발 AD 병태 모델에 대한 연구 결과물로, 이 연구들이 다른 원인으로 인한 AD에도 유효할 것인지 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이번 AD 기억력 개선 실험 논문 분석을 통하여 향후 시행될 AD 실험연구에 참고가 되고, 나아가 향후 임상에 활용 가능한 한방치료제 개발에 도움이 되었으면 한다.

V. 결론

국내 한의학 학술지에 게재된 AD 유발 동물모델에 한약 제재를 경구투여한 실험연구 논문 36편을 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 실험동물은 Sprague-Dawley rat을 사용한 연구가 21편으로 가장 많았으며, AD를 유발한 방법으로는 scopolamine이 23편으로 많이 사용되었다.
2. 중재약물은 혼합제제를 이용한 논문이 24편, 단일성

분을 이용한 논문이 12편이었다. 높은 빈도로 사용된 한약 제재는 2회 사용된 귀비탕(歸脾湯)이었다.

3. 연구에서 중재약물로 쓰인 약물의 종류는 총 95가지였으며 그 중 원지(遠志), 석창포(石菖蒲)가 16회로 가장 많이 사용되었으며, 당귀(當歸) 12회, 인삼(人蔘) 11회 순으로 다용되었다.

4. 효능 평가방법으로 36편의 모든 논문에서 육안적 관찰을 시행하였으며, 분자생물학적 분석을 한 논문은 16편, 생화학적 분석을 한 논문은 21편, 조직학적 분석을 한 논문은 15편, 혈액학적 분석을 한 논문은 11편이었다. 이 중 육안적 관찰과 조직학적 분석을 함께 사용한 논문이 11편으로 가장 많았다.

5. 논문 중 산사(山楂), 사향소합원(麝香蘇合元), 향부자팔물탕(香附子八物湯), 형방지황탕(荊防地黃湯), 공진단(供辰丹)과 영신초(靈神草), 원지(遠志), 석창포(石菖蒲) 혼합제제와 영신초(靈神草), 원지(遠志), 석창포(石菖蒲) 혼합제제, 총명탕(聰明湯)의 효능을 알아본 연구에서 기억력 개선 효능을 평가하기 위해 육안적 관찰만을 이용했으므로 해당 중재약물들의 기억력 개선 기전에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

6. 논문 대부분이 scopolamine으로 유발된 AD 병태 모델에 대한 연구로, 이 연구들이 다른 원인으로 인한 AD에도 유효할 것인지 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

7. 모든 실험연구들은 AD 유발 모델의 기억력 개선에 효과적이었다. 추가적으로 유효성분과 용량에 관한 연구가 필요할 것으로 보인다.

REFERENCES

1. Kim YJ, Han JW, So YS, Seo JY, Kim KY, Kim KW. Prevalence and Trends of Dementia in Korea: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Korean medical science. 2014;29:903-12.
2. Korean Neurological Association. Textbook of Neurology. 2nd edition. Seoul:Beommun Education. 2015:446-51.
3. Oh SG. Neurotransmitters and brain disease. Seoul: Shinilsangsa. 2005:345-64.
4. Giacobini E. Present and future of Alzheimer therapy. J Neural Transm Suppl. 2000;59:231-42.
5. Shin HS. Inhibitory Effects of Tacrine Derivatives in Activity of Prostanoids Biosynthesis Prostaglandin Biosynthesis: A Potential Use for Degenerative Brain Disease Treatment. Yakhak Hoeji. 2005;49(1):103-8.

6. Jo HG, Kang HJ, Go YJ, Park JW, Park SG, Jung PS et al. Tendency of Korean Herbal Medicine Prescriptions Used for Dementia in Korean Experimental Researches — Mainly about Domestic Dissertations for a Degree —. *Journal of Korean Medicine Rehabilitation*. 2014;24(4): 29-40.
7. Jo YS, Whang WW, Kim HT, Park SK. The Effects of Hyungbangjijwhangtang on Learning and Memory of AD Rats Using Morris Water Maze and Radial Arm Maze Paradigm. *Journal of Oriental Neuropsychiatry*. 1998; 9(1):1-24.
8. Kim YW, Song TW, Oh MS. Effect of Chongmyungtang on learning an memory in normal and scopolamine-induced amnesic mice. *Journal of Korean Medicine Rehabilitation*. 1998;8(2):464-77.
9. Kang HG, Kim JW, Whang WW. The Effects of Hyangbujapalmultang on Learning and Memory of AD Rats Using Morris Water Maze Paradigm. *Journal of Oriental Neuropsychiatry*. 1999;10(1):39-51.
10. Whang WW. The Effects of Sahyangsohapwon on Learning and Memory of AD Rats Using Morris Water Maze and Radial Arm Maze Paradigm. *Journal of Korean Oriental Pediatrics*. 1999;10(1):1-15.
11. Moon SS, Lee SR. Effects of KakamBoyanghwanohTang on Inhibition of Impairment of Learning and Memory, and Acetylcholinesterase in Amnesia mice. *Journal of Oriental Neuropsychiatry*. 2000;11(1):19-36.
12. Koh TJ, Lee SR. Effects of Boyikcheungnoy-tang on Inhibition of Impairment of Learning and Memory, and Acetylcholinesterase in Amnesia Mice. *Journal of Oriental Neuropsychiatry*. 2001;12(1):151-67.
13. Lee SR, Kim BK. Effects of AnsinChengnoy-tang on the Biochemical Changes and Memory of the Alzheimer's Disease Model. *Korean Journal of Physiology and Pathology*. 2001;15(5):708-22.
14. Chi GY. Improving Effects of Chimaeeum on Learning and Memory Fuction in the Hippocampal Damaged Rat. *Korean Journal of Physiology and Pathology*. 2002;16(6): 1236-42.
15. Kim SH, Chung DK. Nootropic and Anti-amnesic Effect of PPA on scopolamine-induced Cognitive Impairment in Mice. *Journal of Oriental Neuropsychiatry*. 2011;22(4): 185-99.
16. Ha SY, Jung IC, Lee SR. Effect of KakamGoBonHwan on Inhibition of Impairment of Learning and Memory, and Acetylcholinesterase in Amnesia mice. *Journal of Oriental Neuropsychiatry*. 2002;13(2):53-77.
17. Kang YS, Chang MK, Kim GW, Koo BS. Study on the Memory Enhancement of the Extract of Gongjadaesung-jichimjung-bang. *Journal of Oriental Neuropsychiatry*. 2003;14(1):75-84.
18. Park JS, Chi GY, Eom HS. Effects of Taebong-eum on Learning and Memory Fuction in the Cholinergic Cell Damaged Rat. *Korean Journal of Physiology and Pathology*. 2003;17(1):50-6.
19. Rho SY, Eom HS, Chi GY. Effects of Geonne-Eum on Learning and Memory Function in Model Rat Injured by Ibotenate. *Korean Journal of Physiology and Pathology*. 2003;17(2):553-59.
20. Yun SH, Jung IC, Lee SY. Effects of Cyperus rotundus (CPRT) on Inhibition Impairment of Learning and Memory, and Acetylcholinesterase in Amnesia Mice. *Journal of Oriental Neuropsychiatry*. 2003;14(1):59-74.
21. Park BK, Chang GT, Kim JH. An Experimental Study on Effects of Saruktanggamibang on Memory and Learning of Rats. *Journal of Korean Oriental Pediatrics*. 2004; 18(1):207-20.
22. Kim YP, Jung IC, Lee SR. Effects of Phellodendron amurense Extract on the Alzheimer's Disease Model. *Korean Journal of Physiology and Pathology*. 2005;19(1):130-8.
23. Lee SH, Jung IC, Lee SR. The Effects of Dichroa febrifuga(DIF) Extract on the Alzheimer's Disease Model. *Journal of Oriental Neuropsychiatry*. 2005;16(1):81-96.
24. Hwang GH, Kim BH, Shin JW, Shim ES, Lee DE, Lee SY et al. Effects of Woo-Gui-Um on A β Toxicity and Memory Dysfunction in Mice. *The Journal of Korean Internal Medicine*. 2009;30(3):1-14.
25. Choi BY, Jung IC, Lee SR. Effects of Amomum villosum(AMV) Extract on the Alzheimer's Disease Model. *Korean Journal of Physiology and Pathology*. 2006; 20(1):43-51.
26. Jang JS, Jung IC, Lee SR. The Effects of Rhododendron simsii Planch n the Alzheimer's Disease Model. *Journal of Oriental Neuropsychiatry*. 2006;17(2):75-89.
27. Kim GJ, Chung DK. The Effects of JangWon-Dan(JWD) on the Alzheimer's Disease Model Induced by CT-105 and β A. *Journal of Oriental Neuropsychiatry*. 2006; 17(2):91-122.
28. Kyung HS, Leem KH, Ko H. Effects of Jujadokseo-hwan on Mice with Alzheimer's Disease Induced by Amyloid- β . *The Journal of Internal Korean Medicine*. 2006;27(1): 253-64.
29. Joshi H, Parle M. Antiamnesic Potential of Foeniculum vulgare Linn. in Mice. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*. 2007;7(2):182-90.
30. Seo JH, Woo SY, Kim YT, Kim MY, Jin ZH, Park YM et al. Enhancing Effect of Multiherb Extracts HT008-1 on Memory and Cognitive Function. *Korean Journal of Herbology*. 2007;22(4):51-8.
31. Park BK, Min SY, Kim JH. Effects of Acori Graminei Rhizoma on Scopolamine-induced Amnesia in Rats. *The Journal of Korean Internal Medicine*. 2008;29(5):67-76.
32. Hwang GH, Kim BH, Shin JW, Shim ES, Lee DE, Lee SY et al. Effects of Woo-Gui-Um on A β Toxicity and Memory Dysfunction in Mice. *The Journal of Korean Internal Medicine*. 2009;30(3):1-14.
33. Jeong HS, Kim GW, Koo BS. Neuroprotective Effect of Yukmijihwang-tang(Liuweidihuangtang) Gamibang on

- the Deficits of Learning and Memory in Trimethyltin-Intoxicated Rats. *Journal of Oriental Neuropsychiatry*. 2009;20(1):75-88.
34. Wang SB, Ahn EM, Jung JW. The Fruits of *Crataegus pinnatifida* Bunge ameliorates Learning and Memory Impairments Induced by Scopolamine. *Korean Journal of Herbology*. 2009;24(4):165-71.
 35. Jegal KH, Park SJ, Kim CY, Park JH, Jang JH. Effect of *Poria Cocos* on the Scopolamine-induced Memory Impairment and Its Underlying Molecular Mechanism. *Korean Journal of Physiology and Pathology*. 2010;24(2):228-35.
 36. Choi CH, Kim SH, Chung DK. Studies on the Nootropic and Anti-amnesic and Anxiolytic-like Effects of G.J.D-PPA. in Mice. *Journal of Oriental Neuropsychiatry*. 2011;22(2):85-105.
 37. Jung TY, Lee HW, Park JH. Memory Enhancing Effect of *Longanae Arillus* against Scopolamine-induced Amnesia in C57BL/6 Mice. *Korean Journal of Physiology and Pathology*. 2011;25(3):406-16.
 38. Jung TY, Jeong WC, Park JH. Therapeutic Potential of Jeongjihwan for the Prevention and Treatment of Amnesia. *Korean Journal of Physiology and Pathology*. 2011;25(1):37-47.
 39. Kim SH, Chung DK. Nootropic and Anti-amnesic Effect of PPA on scopolamine-induced Cognitive Impairment in Mice. *Journal of Oriental Neuropsychiatry*. 2011;22(4):185-99.
 40. Kim JW, Kim SJ. The Enhancing Effects of Gwibi-tang on Cognitive Function and Memory in Scopolamine-induced Dementia Rat Model. *Journal of Korean Medicine Rehabilitation*. 2012;22(3):1-14.
 41. Lee JW, Cho DG, Cho WS, Ahn HG, Lee HJ, Shin JW et al. Effect of Guibi-tang on Neuronal Apoptosis and Cognitive Impairment Induced by Beta Amyloid in Mice. *Journal of Korean medicine*. 2014;35(4):10-23.
 42. Park NE, Han DY, Kim SH, Chung DK. *Aucklandiae Radix* Ameliorates Scopolamine-induced Memory Impairment in Mice. *Journal of Oriental Neuropsychiatry*. 2017;28(2):123-136.
 43. Korean Dementia Association. *Dementia A Clinical Approach*. 2nd edition. Anyang:Academya publication. 2011:351-67, 395-407.
 44. Katzung BG. *Katzung Pharmacology*. 9th edition. Seoul:McGrawHill. 2006:101-3, 1008-9.
 45. Brower M, Grace M, Kotz CM, Koya V. Comparative Analysis of Growth Characteristics of SD Rats Obtained from Different Sources. *Laboratory Animal Research*. 2015;31(4):166-73.
 46. Abe E. Reversal effect of DM-9384 on scopolamine-induced acetylcholine depletion in certain regions of the mouse brain. *Psychopharmacology*. 1991;105:310-6.
 47. The Textbook Compilation Committee of Herbalogy of Oriental Medical Schools in Nation. *Herbalogy*. Seoul:Younglim Publisher. 2016:533-4, 570-6, 563-4, 630-3.
 48. The Textbook Compilation Committee of Korean Oriental Pharmacology. *Korean Oriental Pharmacology*. 4th edition. Seoul:Shinilbooks. 2015:58-61, 75-9.
 49. Park EK, Shim ES, Jung HS, Sohn NW, Sohn YJ. Effects of Chongmyung-tang, *Polygalae Radix* and *Acori Graminei Rhizoma* on A β Toxicity and Memory Dysfunction in Mice. *The Journal of Korean internal Medicine*. 2008;29(3):608-20.
 50. Beatty WW, Shavalia DA. Rat spatial memory: Resistance to retroactive interference at long retention intervals. *Animal Learning & Behavior*. 1980;8(4):550-2.
 51. Ymazaki M, Matsuoka N, Kuratani K, Ohkubo Y, Yamaguchi I. FR121196, a Potential Antidementia Drug, Ameliorates the Impaired Memory of Rat in the Morris Water Maze. *The Journal of Pharmacology and Experimental therapeutics*. 1995;272(1):256-63.
 52. Chung BK, Yoon BS, Park SK. Effects of Medial Septal Lesions on Morris Water Maze Learning in Rats. *Korean Journal of Biological and Physiological Psychology*. 1993;5:29-44.
 53. Hunot S, Dugas N, Faucheux B, Hartmann A, Tardieu M, Debre P et al. FcepsilonRII/CD23 is Expressed in Parkinson's Disease and Induces, In Vitro, Production of Nitric Oxide and Tumor Necrosis Factor- α in Glial Cells. *The Journal of Neuroscience*. 1999;19(9):3440-7.
 54. Bourtchouladze R, Fenguell B, Blendy J, Cioffi D, Schutz G, Silva AJ. Deficient Long-term Memory in Mice with a Targeted Mutation of the cAMP-responsive Element-binding Protein. *Cell*. 1994;79(1):59-68.
 55. Murray KD, Gall CM, Jones EG, Isackson PJ. Differential Regulation of Brain-derived Neurotrophic Factor and Tyrell Calcium/calmodulin-dependent Protein Kinase Messenger RNA Expression in Alzheimer's Disease. *Neuroscience*. 1994;60(1):37-48.
 56. Martin D, Salinas M, Lopez-Valdaliso R, Serrano E, Recuero M, Cuadrado A. Effect of the Alzheimer Amyloid Fragment A β (25-35) on Akt/PKB Kinase and Survival of PC12 Cells. *Journal of Neurochemistry*. 2001;78(5):1000-8.
 57. Levi-Montalcini R. The Nerve Growth factor: Thirty-five Years Later. *The EMBO Journal*. 1987;6(5):1145-54.
 58. Means LW, Edmonds SM. Glucose Minimally Attenuates Scopolamine-but Not Morphine-induced Deficits on a Water Maze Alternation Task. *Journal of Neural Transmission*. 1998;105(10-12):1171-85.
 59. Degrell I, Niklasson F. Purine metabolites in the CSF in presenile and senile dementia of Alzheimer type, and in multi infarct dementia. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 1998;7(2):173-8.