

우황청심원의 고문헌기록 및 실험적 연구결과 분석을 통한 임상응용 확대의 필요성 고찰

오영택¹ · 오현묵¹ · 김서우¹ · 김원용² · 손창규² · 조정효^{3*}

¹대전대학교 한의과대학, ²대전대학교 한의과대학 간면역센터, ³대전대학교 한의과대학 내과학교실

A Survey on Ancient Literature Records on Woohwangchungsim-won and its potential clinical application

Young-Taeck Oh¹ · Hyeon-Muk Oh¹ · Seo-Woo Kim¹ · Won-Yong Kim²,
Chang-Gue Son² · Jung-Hyo Cho^{3*}

¹Korean Medical College of Daejeon University

²Liver and Immunology Research Center, Korean Medical College of Daejeon University

³Internal Department of Oriental Medicine College, Daejeon University

Objectives: The aim of this study is ① to investigate the historic changes and pharmacological efficacies of Woohwangchungsim-won and ② to discuss the necessities for Woohwangchungsim-won's clinical applications.

Methods: This study was performed through ① investigating the ancient literature records related with Woohwangchungsim-won and analyzing Woohwangchungsim-won's composition, dosage and indications, ② searching articles about Woohwangchungsim-won on 10 major Korean web and 3 major foreign web article search engines and analyzing Woohwangchungsim-won's pharmacological efficacies and indications. **Results:**

Woohwangchungsim-won has been used for cerebrovascular diseases such as stroke and palpitation. Also, there are some ancient literature records of Woohwangchungsim-won's clinical applications in neuropsychiatric disorders such as depression and bipolar disorder. In addition, there have been a number of experimental studies which demonstrate Woohwangchungsim-won's neuroprotective effect on cerebral cortex and hippocampus injury. So, it is possible to infer that Woohwangchungsim-won can be used for the treatments of neuropsychiatric disorders associated with neuronal cell death in cerebral cortex and hippocampus. But there have been no or less experimental studies which demonstrate the pharmacological efficacy of Woohwangchungsim-won on such disease.

Conclusion: It is necessary that further experimental studies which demonstrate Woohwangchungsim-won's pharmacological efficacy on neuropsychiatric disorders should be done and Woohwangchungsim-won's clinical applications should be expanded on the basis of those related experimental results.

Key words: Woohwangchungsim-won, History of Changes, Experimental Studies, Clinical Application

서 론

우황청심원(牛黃淸心元)은 동양에서 전통적으로 사용해 왔던 한약제제로서¹⁾ 송나라 시대(A.D 1107년경)에 태평혜민화제국방²⁾이라는 의서에 우황청심환(牛黃淸心丸)이라는 이름으로 최초 수록되었고, 이후 시대의 변천에 따라 여러 고문헌에 수록되었으며, 구성약물과 약량의 변화가 일어났다.

태평혜민화제국방²⁾부터 조선 후기 의서까지, 우황청심원을 수록한 의서들 대부분 우황청심원의 적응증을 不省人事, 痰涎壅塞, 精神昏憤, 言語蹇澀, 口眼喎斜, 手足不遂, 心下怔忡, 心氣不足, 神志不定, 驚恐怕怖, 虛煩少睡, 夢寐不安, 胸中煩鬱, 悲憂慘戚, 喜

怒無時, 或發癲狂, 精神昏亂, 癰病, 健忘 등으로, 모두 반신불수, 현훈, 구음장애, 안면신경마비, 운동실조증, 혼수 등 뇌혈관계 질환인 뇌경색, 심계항진 같은 심혈관계 질환, 경련, 수면장애, 불안장애 등 중추신경계 질환, 그리고 뇌경색으로 인한 우울증, 조울증, 조현병, 뇌전증, 기억장애 등 신경·정신계 질환으로 소개하고 있다.

동의보감³⁾에 수록된 우황청심원의 구성약물은 우황, 산약, 감초, 인삼, 포황, 신곡, 사향 등을 비롯한 총 31종의 한약재로 구성되어 있는데, 주요 약물효능을 살펴보면 감초, 서각, 황금 등은 淸熱解毒하고, 우황, 영양각, 용뇌, 사향 등은 開竅醒神, 安神하고, 맥문동은 淸心除煩하고, 백복령은 健脾寧心하고, 시호는 和解退熱, 疎肝解鬱하며, 인삼, 아교, 백작약, 당귀, 대추 등은 補氣, 補

Received August 1, 2017, Revised August 8, 2017, Accepted August 17, 2017

Corresponding author: Jung-Hyo Cho

176-9, Daeheung-ro Jung-gu Daejeon, Internal Department of Oriental Medicine College, Daejeon University.

TEL: 042-229-6922, E-mail: choajoa@dju.kr

血, 養陰하는 작용⁴이 있다. 이를 통해, 우황청심원은 허실협잡으로 인한 다양한 질환에 쓸 수 있음을 알 수 있다.

현대에 들어서서 우황청심원에 관련된 다양한 실험적 연구가 진행되었고, 고문헌에서 기록된 우황청심원의 효능에 대한 실험적 근거가 보고되고 있다. 우황청심원에 관한 실험적 연구로는, 우황청심원의 심혈관계, 뇌혈관계, 중추신경계 및 대뇌신경세포에 미치는 작용에 대한 연구결과뿐만 아니라, 제형 또는 성분 변화에 따른 심혈관계, 뇌혈관계 및 중추신경계에 미치는 작용과 동물모델에서 나타나는 독성에 대한 비교연구결과도 보고되었다.

저자는 우황청심원을 연구대상으로 한 국내·외에서 출판된 기존 논문들과 우황청심환 및 우황청심원을 수록한 고문헌들을 분석하여 전통적으로 뇌경색의 발생 초기에 사용되어왔고 현재에도 일반의약품으로서 많이 판매되고 있는 한약 우황청심원의 변천, 의의 및 효능을 확인하고 향후 임상응용 확대를 위한 근거 마련에 조금이나마 보탬이 되고자 본 연구를 진행하였다.

방 법

1. 연구 대상 문헌기록 및 논문

① 문헌기록: (<http://www.google.co.kr>), 구글학술검색(<http://scholar.google.co.kr>) 등의 검색 사이트와 국내·외 우황청심원 관련 논문, 단행본(고문헌) 등을 참고하였다. 문헌기록의 발간시기는 우황청심환이 최초로 수록된 시기(宋)부터 조선시대 말(A.D 1910년)까지로 하였고, 검색어는 “우황청심환(牛黃清心丸)”, “우황청심원(牛黃清心元)”, “우황청심(牛黃清心)”으로 하였으며, 발간된 의서의 발행 국가는 중국과 한국으로 제한하였다. 검색조건에 부합하지 않는 의서는 제외하였고 우황청심환 또는 우황청심원이 수록된 의서라도 동의보감 이후에 발간된 중국의서와 원문검색이 불가능한 의서는 제외하였다. 그 결과 총 10개의 의서가 검색되었다.

② 국내 논문: 체계적 문헌 검색을 위해서 인지도가 높은 한국교육학술정보원(<http://www.riss4u.net>), 한국학술정보(<http://kiss.kstudy.com>), 전통의학정보포털오아시스(<http://oasis.kiom.re.kr>), 누리미디어(<http://dbpia.co.kr>)의 국내 논문 통합 검색사이트뿐만 아니라, 학술교육원(<http://www.earticle.net>), 학지사(<http://webdb.newnonmun.com>), 교보문고(<http://scholar.dkyobobook.co.kr>), 페이퍼서치(<http://www.papersearch.net>), 과학기술학회마을(<http://society.kisti.re.kr>), 한국전통지식포털(<http://www.koreantk.com>), 구글학술검색(<http://scholar.google.co.kr>) 등의 검색 사이트도 함께 이용하여 검색 하였다.

③ 국외 논문: 체계적 문헌 검색을 위해서 인지도 높은 Pubmed(<http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)의 국외 논문 통합 검색 사

이트 뿐만 아니라, 구글(<http://www.google.co.kr>), 구글학술검색(<http://scholar.google.co.kr>) 등의 검색 사이트도 함께 이용하여 검색 하였다.

논문의 검색 시기는 1980년 1월부터 2017년 7월까지로 하였고, 검색어는 “우황”, “청심원”, “우황청심원”, “우황청심환”, “Woo hwangchungsimwon”, “Uwhangchungsimwon”, “Uhwangchungsimwon”, “Niuhuangqingxinwan”, “Niuhuangqingxin”으로 하였으며, 검색된 문헌의 제목과 요약을 확인하여 우황청심원에 해당되는 논문을 선별하였다. 해당 연구 자료가 많지 않았고, 문헌을 빠짐없이 포함하기 위해서 학술지에 게재된 논문 이외에도 검색 엔진에서 검색된 박사학위 논문도 포함시켰다(석사학위 논문 제외). 또한, 국내에서 연구된 우황청심원, 변방우황청심원의 환제뿐만 아니라 현탁액과 관련된 논문을 모두 연구 대상에 포함시켰다.

그 결과 총 53편의 논문이 검색되었다. 검색된 53편의 논문 중 신우황청심원과 신원방우황청심원은 구성약물은 같으나 약량 차이가 있기 때문에 신우황청심원과 신원방우황청심원에 관련된 논문은 각각 서로 다른 논문으로 취급하였다.

2. 문헌 기록 분석 방법

조건에 부합하는 문헌 기록에 대해서는 주로 다음과 같은 평가 항목을 분석하였다. 1. 발간된 시대 2. 기재된 원문내용(효능·주치·구성약물·약량은 각각 어떠한가) 3. 저자 에 대하여 분석하였다.

3. 논문 분석 방법

최종 선택된 논문들에 대해서는 일반적인 서지사항과 연구방식을 분석하였는데 주된 평가 항목은 다음과 같다. 1. 연구내용(우황청심원의 효능을 검증하는 연구였는가, 변방우황청심원 또는 새로운 제형의 우황청심원과 기존 우황청심원의 효능을 비교하는 연구였는가, 우황청심원의 독성여부에 관한 연구였는가) 2. 연구의 주요주제는 무엇인가 3. 연구의 결론 4. 연구대상(동물실험인가 임상실험인가 세포실험인가) 5. 발표시기(각 연구가 언제 진행되었는가) 6. 연구기관(어떤 기관에서 이루어졌는가) 7. 저자 에 대하여 분석하였다.

결 과

1. 문헌 기록

우황청심원은 송나라 시대(A.D 1107년경)의 태평혜민화제국방²⁾이라는 의서에서 최초로 기록되었고, 이후 중국에선 명나라 시대까지 시대의 흐름 순서상 각각 세의득효방⁵⁾, 두진세의심법⁶⁾, 고금의감⁷⁾에 수록되었고, 우리나라에선 조선시대 말까지 시대의 흐름 순서상 각각 의방유취⁸⁾, 의림촬요⁹⁾, 동의보감³⁾, 언해납약증

치방¹⁰, 제중신편¹¹ 그리고 방약합편¹²에 수록되었다(Table 1).

우황청심원은 우황청심환(牛黃清心丸)이라는 이름으로 최초 수록되었고 이후 牛黃清心圓 또는 牛黃清心元이라는 이름으로도 수록되었으며 우리나라에서는 주로 우황청심원(牛黃清心元)이라는 이름을 사용하였다.

태평혜민화제국방²의 우황청심환의 구성약물은 22가지였고 이후 고금의감⁷에서는 31가지로 증가하였다가 동의보감³부터는 구성약물이 31가지로 유지되었으며, 각 의서마다 약량의 차이가 존재했다(Table 1).

구성약물 및 약량의 변화가 있었음에도 불구하고, 태평혜민화제국방²부터 방약합편¹²까지 기재되어있는 우황청심환/우황청심원의 적응증은 不省人事, 痰涎壅塞, 精神昏愦, 言語蹇澀, 口眼喎斜, 手足不遂, 心下怔忡, 心氣不足, 神志不定, 驚恐怕怖, 虛煩少睡, 夢寐不安, 胸中煩鬱, 悲憂慘戚, 喜怒無時, 或發癲狂, 精神昏亂, 癩病, 健忘이다(Table 1).

이처럼, 우황청심환과 우황청심원은 시간의 흐름에 따라 구성약물의 개수와 약량이 변천되었지만 적응증은 구성약물의 종류와 약량에 상관없이 큰 변천이 일어나지 않았음을 알 수 있다.

2. 국내·외 논문

최종적으로 선택된 총 53편의 논문은 학회지 발표 논문 49편, 박사학위 논문 4편이었다. 연구내용은 우황청심원의 효능을 검증하는 연구 28편, 변방우황청심원 또는 새로운 제형의 우황청심원, 사향 대체 물질이 함유된 우황청심원과 기존 우황청심원 효능을 비교하는 연구 14편, 우황청심원에 대한 독성연구 9편, 기타연구 2편(우황청심원 특정 성분 분류 및 정량법 개발연구 1편, 멸균 후 우황청심원의 특정 성분 변화 분석연구 1편)이었다.

(1) 효능 검증

1) 효능검증 논문 28편 중 뇌허혈, 뇌출혈스트레스 등으로 유발된 뇌손상 동물모델 및 허혈, 저당, 저산소 환경에서의 신경세포 보호작용을 연구한 논문이 13편(동물실험 7편, 동물세포실험 5편, 사람세포실험 1편)으로, 이 중에서 허혈에 의한 신경세포 손상 억제 효과에 대한 것이 10편, 뇌출혈에 의한 신경세포 보호작용에 대한 것이 1편, 만성 스트레스로 인한 신경세포사멸 억제작용에 대한 것이 1편, 인위적 염증반응으로 인한 신경세포사멸 억제 효과에 대한 것이 1편이었다. 이를 통해 우황청심원이 산화적 손상으로부터 신경세포 보호¹³⁻¹⁸, 뇌 허혈성 손상으로 인한 대뇌신경 세포사 방지¹⁹⁻²³, 흥분독성으로 인한 신경세포사멸 억제작용²⁴ 등 대뇌신경세포 보호작용이 있음이 확인되었다.

이러한 작용의 기전은 주로 저산소 환경에서의 대뇌피질 및 해마 신경세포에서 ① 항산화 및 산소운반에 관여하는 유전자catalase, HO (Heme Oxygenase), PRKAG2(5'-AMP-activated protein kinase subunit gamma-2) 등의 표현 증가¹⁶, ② 산화적 스트레스 산물인 MDA(Malonaldehyde), protein carbonyl 등의 감소¹⁷, ③ 항세포사멸 유전자인

Bcl-2 family(B-cell lymphoma 2 family)발현의 증가에 의한 cytochrome c의 세포 내 유출 억제^{16, 18, 21}, ④ caspase 감소에 의한 caspase cascade의 활성화 억제^{15, 18, 24}, ⑤ p53 발현 증가, 세포유착분자의 발현 감소^{25, 26} 등 여러 경로를 통해 세포사멸을 억제하고, 세포사멸 방지와 밀접한 관련이 있는 단백질 aCaMKII(α-Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase II), eEF-1α(Eukaryotic Translation Elongation Factor 1-α) 등의 표현을 증가시켜 세포사멸을 방지하며¹⁸, 해마부위에서 염증매개물질인 인터루킨-1 베타, 인터루킨 6, TNF-α(Tumor Necrosis Factor-α), 유동형 일산화질소 생성효소, COX-2(Cyclooxygenase-2)의 발현을 감소시켜 항염증반응을 통해 세포사멸을 방지하는 작용²⁴이 있다.

또한, 만성 스트레스를 가한 환경에서, 우황청심원은 뇌조직에서 흥분성 신경전달물질인 글루타메이트로부터 억제성 신경전달물질인 감마 아미노부티르산으로의 전환을 촉진하는²⁷ 글루탐산 탈탄산효소인 GAD65(Glutamic Acid Decarboxylase 65)와 GAD67(Glutamic Acid Decarboxylase 67)의 발현을 증가, 해마부위의 글루타메이트의 수용체 NMDAR1(N-methyl-D-aspartate receptor 1) 발현을 감소, 감마 아미노부티르산 A형 수용체의 발현을 증가, 신경생성을 증가시키는 작용, 만성 스트레스로 인해 과활성화된 HPA축(Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis)에서 과도하게 분비되는 스트레스 호르몬인 코르티코스테론, 아드레날린, 노르아드레날린의 수치를 감소시키는 작용¹⁷이 확인되었다.

이를 통해, 우황청심원이 뇌경색^{20, 23}, 뇌전증 발작²⁴, 만성스트레스로 인한 뇌손상¹⁷ 등 대뇌신경세포 사멸로 인한 다양한 질환에 사용될 수 있는 실험적 근거가 마련되었다.

2) 혈압강하, 심박동수 감소 등 심혈관계에 미치는 작용을 연구한 논문이 5편(동물실험 2편, 임상실험 1편, 동물세포실험 1편)이었고, 중추신경계에 미치는 작용을 연구한 논문이 2편(동물실험 1편, 임상실험 1편), 혈관 및 혈관세포에 미치는 작용을 연구한 논문이 2편(동물세포실험 1편, 사람세포실험 1편), 혈액성분에 미치는 작용을 연구한 논문이 2편(동물실험 2편)이었으며, 뇌혈류, 뇌혈관반응도 등 뇌혈관계에 미치는 작용을 연구한 논문이 5편(동물실험 1편, 임상실험 4편)이었다.

이를 통해 우황청심원이 뇌 모세혈관 확장, 뇌내 저항혈관 확장, 혈관의 항상성 유지 등을 통한 뇌혈류 개선^{25, 26, 28-32}과 혈압강하^{14, 32, 33}, 부교감신경 활성화³⁴, 진정, 항경련, 심장수축력 감소¹⁴ 등이 있음이 확인되었고, 고혈압^{14, 32, 33}, 학습 및 기억장애²⁸, 뇌경색³⁵, 경련, 수면장애¹⁴ 등 여러 심·뇌혈관계 및 중추신경계 질환에 사용될 수 있는 실험적 근거가 마련되었다.

(2) 제형/성분 변화에 따른 효능비교

제형/성분 변화에 따른 효능비교 논문 14편(동물실험 12편, 임상실험 2편)에서는 심혈관계에 미치는 작용을 비교연구한 논문이 7편(심혈관계와 중추신경계에 대한 효능을 모두 연구한 논문 2편 포함)이고, 대뇌신경세포 보호작용을 비교연구한 논문이 5

Table 1. The Records about Woohwangchungsim-won in the Ancient Literatures.

연도·출처·저자 처방명	한의학적 적응증	구성약물·약량
1078(宋) 태평해민화제국방 진사문 牛黃清心丸	諸風緩縱不隨, 語言蹇澀, 心怔健忘, 恍惚去來, 頭目眩暈, 精神昏憤, 胸中煩鬱, 悲憂慘戚, 心氣不足, 神志不定, 驚恐怕怖, 虛煩少睡, 喜怒顛, 神情昏亂	총 22가지 약물: 백작약, 맥문동, 황금, 당귀, 방풍, 백출 각 1.5냥; 시호, 길경, 신곡 각 1 냥; 육계, 건강 각 7.5돈; 산약 7냥; 감초 5알 (대추, 행인, 영양각, 서각, 우황, 사향, 옹황, 용뇌, 금박 약량 미기재)
1345(元) 세의득효방 위역림 牛黃清心圓	諸風緩縱不隨, 語言蹇澀, 痰涎壅盛, 心怔健忘, 或發癲狂	총 30가지 약물: 백작약, 맥문동, 황금, 당귀, 방풍, 백출 각 1.5냥; 시호, 행인, 길경 각 1. 25냥; 백복령, 천궁 각 1.2냥; 감초 5냥; 산약 7냥; 대추 100개, 신곡, 포황, 인삼 각 2.5냥; 대두황권, 육계, 아교 각 1.75냥; 백렴, 건강 각 7.5돈; 영양각, 사향, 용뇌 각 1냥; 서각 2냥; 우황 1.2냥; 옹황 8돈; 금박 1 200박; 꿀
1445(조선) 의방유취 김예몽 牛黃清心圓	諸風痰縱不隨, 語言蹇澀, 痰涎壅盛, 心怔健忘, 恍惚去來, 頭目眩暈, 精神昏憤, 胸中煩鬱, 悲憂慘戚, 心氣不足, 神志不定, 驚恐怕怖, 虛煩少睡, 喜怒無時, 或發狂癲, 神情昏亂	총 30가지 약물: 백복령과 천궁 약량이 각 1.25냥인 것을 제외하고 나머지 구성약물의 약량은 세의득효방의 것과 동일
1568(明) 두진세의심법 만전 牛黃清心丸	神昏譫語, 身熱, 煩燥不安, 小兒驚風	총 6가지 약물: 황련 5돈, 황금 3돈, 산치자 3돈, 울금 2돈, 주사 1.5돈, 우황 0.25돈
1368-1644 (明) 고금의감 공신 牛黃清心丸	男婦諸風, 緩縱不隨, 語言蹇澀, 痰涎壅盛, 頭目眩暈, 口眼相引, 手足牽搐, 脊背強直, 口吐涎沫, 或心下怔忡, 健忘, 胸中煩鬱, 悲憂慘戚, 癲狂癇病, 言語亂, 神不守舍, 心神恍惚, 夢寐不安, 虛煩少睡, 喜怒無時	총 31가지 약물: 백작약, 맥문동, 황금, 당귀, 방풍, 백출, 신곡, 영양각, 주사 각 1.5돈; 시호, 행인, 백복령, 천궁 각 1.25돈; 길경 1.3돈, 감초 5돈, 산약, 육계, 사향, 용뇌 각 1돈; 대추 10개; 포황, 인삼 각 2.5돈; 대두황권 1.75돈; 아교 1.7돈; 백렴, 건강 각 0.75돈; 서각 2돈; 우황 1.2돈; 옹황 0.8돈; 금박 120 박; 꿀
16세기 말(조선) 의림촬요 양예수 牛黃清心圓	中風不語, 恍惚煩鬱, 痰熱, 傷寒發熱, 心氣不足, 神志不定, 一切病發熱	의방유취의 것과 동일
1613(조선) 동의보감 허준 牛黃清心元	卒中風, 不省人事, 痰涎壅塞, 精神昏憤, 言語蹇澀, 口眼喎斜, 手足不遂, 心氣不足, 神志不定, 喜怒無時, 或發癲狂, 精神昏亂	총 31가지 약물: 길경, 시호, 행인, 백복령, 천궁 각 1.2돈; 대두황권, 육계, 아교 각 1.8돈; 산약 7돈; 신곡 2.5돈; 영양각 1돈; 대추 20개인 것을 제외하고 나머지 구성약물의 약량은 고금의감의 것과 동일.
17세기(조선) 연해납약증치방 저자(?) 牛黃清心元	中風不語, 恍惚煩鬱, 痰熱, 傷寒發熱, 心氣不足, 神志不定, 一切病發熱, 卒中風, 不省人事, 痰涎壅塞, 精神昏憤, 言語蹇澀, 口眼喎斜, 手足不遂	동의보감의 것과 동일
1799(조선) 제중신편 강명길 牛黃清心元	卒中風, 不省人事, 痰涎壅塞, 精神昏憤, 言語蹇澀, 口眼喎斜, 手足不遂	동의보감의 것과 동일
1884(조선) 방약합편 황필수 牛黃清心元	卒中風, 不省人事, 痰涎壅塞, 精神昏憤, 言語蹇澀, 口眼喎斜, 手足不遂, 脊心熱, 夢遊	총 31가지 약물: 길경, 시호, 행인, 백복령, 천궁 각 1.25돈; 대두황권, 육계, 아교 각 1.75 돈인 것을 제외하고 나머지 구성약물의 약량은 동의보감의 것과 동

편, 중추신경계에 미치는 작용을 비교연구한 논문이 7편이었다 (대뇌신경세포 보호작용과 중추신경계에 대한 작용을 모두 연구한 논문 4편 포함).

이를 통해, 우황청심원과 변방우황청심원 또는 새로운 제형의 우황청심원, 사향 대체 물질이 함유된 우황청심원 모두 혈관확장, 혈압강하, 심박동수 감소 등 심혈관계에 미치는 작용^{36, 42)}, 허혈성 뇌손상 억제, 뇌허혈 개선 등 대뇌신경세포 보호작용⁴³⁻⁴⁷⁾, 그리고 항경련, 항불안, 미약한 항스트레스 및 진정작용 등 중추신경계에 미치는 작용^{36, 38, 43, 45-48)}이 있음이 확인되어 효능검증 논문들과 비슷한 결론을 얻었고, 우황청심원과 변방우황청심원 또는 새로운 제형의 우황청심원, 사향 대체 물질이 함

유된 우황청심원 사이에 효력차이는 거의 없음이 확인되었다.

이상 결과들을 통해, 우황청심원이 뇌경색, 정신불안^{36, 38)}, 스트레스, 경련^{43, 45-48)}, 수면장애^{36, 38, 48)}, 고혈압, 심계항진³⁶⁻⁴²⁾ 등 심뇌혈관계 및 중추신경계 이상에 사용될 수 있는 실험적 근거가 마련되었다.

(3) 안전성 검증:

안전성시험 논문 9편(동물실험 8편, 임상실험 1편)에서는 주로 동물모델에서 우황청심원의 단기간 또는 장기간 투여가 일으키는 급성 및 아급성 독성양상에 대한 연구가 많았고 이를 통해, 우황청심원의 저용량, 중용량 투여뿐만 아니라 고용량 투여까지도 심각한 중독양상을 나타내지 않을 것이라는 실험적 근거가 마련되었다.

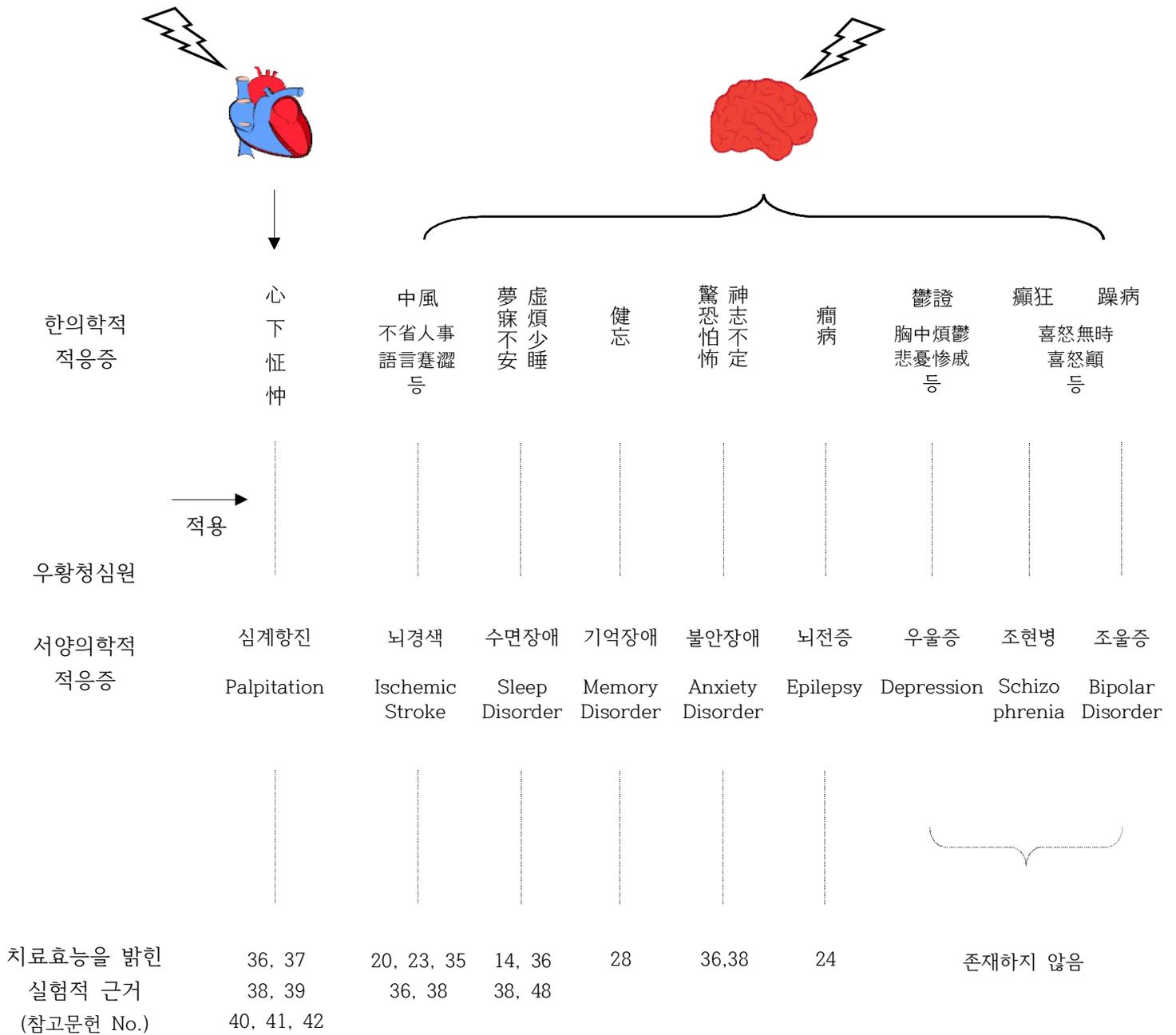


Fig 1. Comparison of treatment ranges by Woohwangchungsim-won administration in terms of reference numbers of published papers between traditional Korean medicine and experimental western medicine.

(4) 종합분석

9편의 독성연구 논문과 2편의 성분분석 연구논문 2편을 제외한 총 42편의 연구논문을 분석한 결과, 우황청심원의 치료효능에 관한 실험연구는 아직 심·뇌혈관계 질환에 집중되어있다는 것을 알 수 있다.

또한, 우황청심원의 효능연구는 대뇌신경세포 보호작용에 관한 것이 18편으로 가장 많지만, 특정 질환에서의 대뇌신경세포 보

호작용을 연구한 것은 3편(뇌경색 2편^{20, 23}, 뇌전증 발작 1편²⁴) 밖에 없다.

3. 문헌기록 및 국내·외 논문 분석

고문헌에서 기록된 우황청심원의 적응증과 실험적 연구를 통해 밝혀진 우황청심원의 적응증간의 대응관계를 도식화한 결과는 Fig. 1과 같다(Fig. 1).

증상적으로 봤을 때, 不省人事, 痰涎壅塞, 精神昏憤, 言語蹇澀, 口眼喎斜, 手足不遂 등은 뇌혈관계 질환인 뇌경색, 心下怔忡 심계항진 같은 심혈관계 질환에 해당되고, 神志不定, 驚恐怕怖, 虛煩少睡, 夢寐不安은 불안장애와 수면장애 같은 중추신경계 질환에 해당되며, 胸中煩鬱, 悲憂慘戚은鬱證(우울증), 喜怒顛, 喜怒無時은躁病(조울증), 癲狂과 癩病은 각각 조현병(또는 조울증)과 뇌전증, 健忘은 기억장애와 같은 신경·정신계 질환에 해당된다고 볼 수 있다. 뿐만 아니라, 虛煩少睡, 心氣不足, 精神昏亂 등 다른 증상들도鬱證(우울증), 躁病(조울증), 조현병 같은 신경·정신계 질환 증상에 해당되기도 한다^{49, 50}.

고 찰

여러 실험적 연구를 통해, 우황청심원의 효능은 크게 심혈관계, 뇌혈관계, 중추신경계 그리고 신경내분비계에 대한 효능으로 분류할 수 있다.

심혈관계에 대한 효능은 주로 혈관확장 및 혈관확장으로 인한 혈압강하, 심근수축력 감소, 심박동수 감소, 부교감신경 활성화작용으로, 심계항진, 고혈압 및 이로 인한 심혈관계 질환에 사용될 수 있다.

뇌혈관계에 대한 효능은 주로 뇌 모세혈관 확장, 뇌내 저항혈관 확장 등을 통한 뇌혈류 증가작용으로, 뇌경색, 학습 및 기억장애 등 심·뇌혈관계 질환에 사용될 수 있다.

중추신경계에 대한 효능은 주로 진정작용, 항불안작용, 항경련 작용, 부교감신경 활성화작용으로, 경련, 수면장애, 정신불안 등 중추신경계 질환에 사용될 수 있다.

신경내분비계에 대한 효능은 주로 항산화, 항염증, 항세포사멸, 흥분독성을 일으키는 코르티코스테론⁵¹⁻⁵³과 글루타메이트 감소, 신경생성 증가 등 다양한 기전을 통해 산화적 스트레스 및 스트레스 호르몬으로 인한 대뇌피질 및 해마부위의 신경세포사멸을 억제하는 신경세포 보호작용으로, 뇌경색과 뇌전증 발작에 사용될 수 있다.

위와 같은 기전을 근거로, 우황청심원은 기존 임상적응증인 뇌경색, 뇌경색의 위험인자⁵⁴인 심계항진, 고혈압 등 심·뇌혈관계 질환뿐만 아니라 만성 스트레스의 결과인 HPA축의 과활성화 및 산화적 스트레스로 인한 대뇌피질 및 해마의 신경세포 손상과 관련된 질환에도 사용될 수 있음을 유추해볼 수 있다.

만성스트레스로 인해 HPA축의 과활성화 및 산화적 스트레스 손상이 가해진 환경에서는, 스트레스 호르몬인 코르티코스테론이 과다분비되어 해마부위의 뇌유래신경영양인자 mRNA의 발현이 감소되고⁵⁵, 그 결과로 신경생성이 감소되며⁵⁶, 글루타메이트의 과다분비와 글루타메이트 수용체인 NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor)의 발현증가로 인한 흥분독

성이 일어난다^{53, 57}, 염증반응 및 산화반응이 일어나 염증 사이토카인과 산화적 대사산물이 증가하여 신경세포 손상이 일어나고 결국 해마 위축 등 해마부위의 손상이 일어나게 된다^{58, 59}.

해마는 학습과 기억, 그리고 신경내분비 조절에 중요한 역할을 한다. 해마는 단기기억을 장기적인 외현기억으로 변환시키며, HPA축의 피드백을 조절한다⁶⁰. 해마는 뇌경색과 외상, 노화, 만성적인 스트레스 등에 손상되기 쉬운 구조물이다⁶¹. 산화적 스트레스, 염증반응, 스트레스 호르몬 과다분비 등으로 인한 해마손상은 우울증^{51, 53}, 쿠싱증후군, 외상 후 스트레스 장애⁶², 경도 인지 장애 및 기억장애⁶³, 조현병⁶⁴, 파킨슨병⁶⁵ 등과 같은 신경·정신계 질환의 발병⁶⁶과 밀접한 관계가 있다는 실험적 근거들이 존재한다. 또한, 해마의 손상뿐만 아니라 대뇌피질의 신경세포 손상도 우울증, 알츠하이머병의 발병과 관련이 있다⁶⁷는 실험적 근거가 존재한다.

따라서, 여러 실험적 연구를 통해 밝혀진 우황청심원의 대뇌신경세포 보호작용은 각종 스트레스로 인한 해마의 손상 및 대뇌피질의 손상과 관련된 다양한 신경·정신계 질환에 사용될 수 있음을 이론적으로 유추해볼 수 있다. 뿐만 아니라, 우황청심원의 뇌혈류 개선작용도 뇌혈류 순환장애로 인한 산화적 스트레스, 흥분독성⁶⁸, 염증반응⁶⁹ 등의 발생을 차단함으로써 간접적으로 대뇌신경세포 사멸을 억제하고 대뇌신경세포 사멸로 인한 신경·정신계 질환에 대해 치료적 효능을 나타내는 것이 이론적으로 가능하다고 사료된다. 실제로, 고문헌에서 기록된 우황청심원의 적응증에는 神志不定, 驚恐怕怖, 胸中煩鬱, 悲憂慘戚, 喜怒顛(喜怒無時), 癲狂, 癩病, 健忘 등이 있는데, 이러한 적응증들은 서양의 학에서 말하는 불안장애, 우울증, 조울증, 조현병, 뇌전증, 기억장애와 증상적으로 대응된다고 볼 수 있다.

하지만, 우황청심원이 신경·정신계 질환에 사용될 수 있다는 실험적 연구는 아직 미비한 실정이다. 현재까지, 우황청심원의 특정 질환에 대한 효능을 다룬 실험연구는 아직까지 뇌경색, 심계항진, 고혈압 등 심·뇌혈관계 질환에 초점이 맞추어져 있고, 대뇌신경세포 보호작용이 있음을 밝힌 연구논문은 18편인 반면에, 대뇌신경세포 사멸로 인한 특정 질환에 대한 효능을 다룬 실험연구는 아직 3편(뇌경색 2편, 뇌전증 발작 1편)밖에 없다.

또한, 우황청심원이 신경·정신계 질환 중 하나인 기억장애에 개선작용이 있다는 결론을 얻은 논문은 오직 1편이고 대뇌신경세포 보호작용을 통한 기억장애 개선효능을 연구한 논문은 아직 없다.

이외에도, 우황청심원이 불안증상에 항불안효과가 있다는 결과를 얻은 논문은 2편 밖에 없고, 우울증, 조울증, 조현병 같은 경우, 문헌적 기록만 있을 뿐 실제로 우울증, 조울증, 조현병에 임상적응증이 가능하다는 실험적 근거는 아직까지 존재하지 않는다.

즉, 우황청심원이 대뇌신경세포 보호작용과 뇌혈류 개선작용을 통해 대뇌신경세포 사멸로 인한 특정 신경·정신계 질환에 이론적으로 사용될 수 있음을 밝힌 효능연구결과가 다수 존재함에도 불구하고, 실제 대뇌신경세포 사멸로 인한 특정 신경·정신계 질

환에 대한 우황청심원의 효능을 연구한 동물실험 또는 임상실험은 아직까지 많이 이루어지지 않은 실정이다.

우황청심원은 사람들이 중요한 시험이나 면접 같이 긴장되는 순간에 흔히 찾아먹는 신경안정제로 알려져 있고 활용되고 있는 한약의 대표처방이다. 또한, 2012년부터 2016년까지의 IMS 일반의약품 매출액 통계자료에 따르면, 우황청심원의 매출액은 2012년부터 2016년까지 각각 233억, 256억, 269억, 293억, 372억이었고, 전체 일반의약품 시장에서의 순위는 2012년에 6위, 2013년부터 2015년까지 5위, 그리고 2016년에는 4위로, 우황청심원의 시장은 매해 성장하는 추세를 나타냈다. 이러한 추세에 부응하기 위해서는, 우황청심원에 관련된 실험적 연구가 더 많고 광범위하게 이루어져야 한다.

따라서, 고문헌에서 이미 기록되었으며 기존 실험적 연구들을 통해 밝혀진 대뇌신경세포 보호작용과 뇌혈류 개선작용을 근거로 그 임상적 응용을 유추할 수 있는 특정 신경·정신계 질환(우울증, 조울증, 조현병 등)을 유발시킨 동물 또는 사람모델에서 우황청심원의 약리효능에 대한 실험적 연구가 더 많이 이루어져야 하고, 그 결과들을 통해, 우황청심원의 임상적 응용확대가 필요할 것이라고 사료된다.

또한, 우황청심원의 임상적 응용확대를 통해, 우황청심원이 긴장될 때 잠깐 먹는 약이라는 일반적인 인식에서 벗어나 다양한 신경·정신계 질환에도 사용될 수 있다는 인식을 바로 세우고, 한방신경정신과의 시장 확대, 더 나아가 한의학의 과학화 및 세계화를 이루는 효과를 기대해볼 수 있을 것이다.

결 론

우황청심원의 문헌적 기록과 1980년대 이후 진행된 총 53편의 국내외 연구들을 고찰해본 결과, 우황청심원의 변천 및 임상응용 확대의 필요성에 관해서 다음과 같은 지견을 얻었다.

1. 우황청심원은 시대의 변천에 따라 여러 고문헌에 수록되었고, 구성약물과 약량의 변화가 있었지만 적응증에는 큰 변화가 일어나지 않았다.
2. 우황청심원의 효능은 크게 심혈관계, 뇌혈관계, 중추신경계 및 신경내분비계에 미치는 효능으로 나뉠 수 있고, 심계항진, 고혈압, 뇌경색, 학습 및 기억장애, 경련, 수면장애, 정신불안, 뇌전증 등 심·뇌혈관계, 중추신경계 및 신경·정신계 질환에 사용될 수 있는 실험적 근거가 존재한다.
3. 우황청심원이 신경·정신계 질환에 사용되었다는 문헌적 기록이 존재하고, 이론적으로 신경·정신계 질환에 사용될 수 있는 실험적 근거가 존재하지만, 특정 신경·정신계 질환에 대한 효능연구는 아

직 미비한 실정이다.

4. 고문헌에서 기록되었으며, 대뇌신경세포 사멸로 인해 발생하는 특정 신경·정신계 질환에 대한 우황청심원의 효능연구가 더 많이 이루어져야 하고, 그 결과들을 근거로 한 우황청심원의 임상적 응용확대가 필요하다.

감사의 글

이 논문은 2016년도 한국한의학연구원의 학부생연구프로그램(C17053) 지원에 의해 이루어진 것임.

References

1. Lee JW, Baek KM, Baek YD, Im EY, Chang WS, Cheon WH et al. The Latest Research Trends on Woohwangchungsim-won: A Review in Korean Articles. Journal of Korean Oriental Internal Medicine. 2010;31(4):775-91.
2. Chen SW. TaipingHuiminHejiJufang. Beijing: People's Medical Publishing House. 2007:7-8.
3. Heo J. Donguibogam. Seoul. Bubin Publisher. 2011: 222,579.
4. Textbook Compilation Committee of Nationwide College of Korean Medicine. Herbal Medicine. Seoul. YoungLim Publisher. 2012.
5. Wei YL. ShiyiDexiaoFang. Shanghai: Shanghai Scientific Technical Publishers. 1997:675-6.
6. Wan Q. DouzhenShiyiXinfa.
7. Gong X. GujinYijian. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine. 1997:517.
8. Kim YM. EuibangYoochui. Seoul: YeoGang Publisher, 1991:311-2.
9. Yang YS. UirimChwalyo. 1st ed. Seoul: SeJong Korea. 2014:315-6.
10. Heo J. UnhaeNapyakZungchiBang. Block book ed.
11. Kang MG. JaejungShinpyeon. Seoul: HaengLim Seowon. 1982:1-2.
12. Hwang DY. BangyakHappyeon. Seoul: YeoGang Publisher. 1993:169-170.
13. Won CH, Jeong SH, Shin GC, Moon IS, Lee WC. The Effect of Woohwangcheongsim-won for Delayed Neuronal Death in OGD(Oxygen-Glucose Deprivation) Model. Journal of Korean Medicine. 2002;23(4):125-39.

14. Nam SG, Lee KS. Experimental Studies on the Effects of Woohwangchungsimwon and Sohaphyangwon. *The Journal of Kyung Hee University Medical Center*. 1990;6(2): 220-37.
15. Kim MS, Jeong SH, Shin GC, Moon IS, Lee WC. The Effect of Woohwangcheongsim-won on Delayed Neuronal Death in Hypoxia. *2002;23(3):145-63*.
16. Park DW. Effects of Woohwangcheongsim-won on the Gene Expression in a Hypoxic Model of Cultured Rat Cortical Cells. Dept of Oriental Medicine, Graduate School of Dongguk University. 2004.
17. Lee WY, Jang SW, Lee JS, Kim YH, Kim HG, Han JM et al. Uwhangchungsimwon, a Traditional Herbal Medicine, Protects Brain against Oxidative Injury via Modulation of Hypothalamus-Pituitary-Adrenal (HPA) Response in a Chronic Restraint Mice Model. *Journal of Ethnopharmacology*. 2014;151(1):461-69.
18. Cho GS, Shin GC, Moon IS, Lee WC, Jeong SH. The Effects of Woohwangcheongsim-won on Hypoxic E18 Cortical Neuroblast. *Journal of Korean Oriental Internal Medicine*. 2001;22(2):135-44.
19. Park CH, Lee EJ, Park WM, Kim MR, Cho JS, Kim YH et al. The Protective Effects of Woohwangcheongsim-won(WCW) on Middle Cerebral Artery Occlusion. *Journal of Korean Medicine*. 2000;21(1): 11-9.
20. Cho GS, Jeong SH, Shin GC, Lee WC. The Effects of Woohwangcheongsim-won on Reperfusion Following Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats. *Journal of Korean Medicine*. 2001;22(1):78-89.
21. Song K, Kim YS, Moon SK, Ko CN, Cho KH, Bae HS et al. Effects of Uwhangchungsimwon on Cell Viability, Proliferation, and Gene Expression of Human Neuronal Cell Line IMR32. *The American Journal of Chinese Medicine*. 2001;29(3-4):445-58.
22. Park IS. The Neuroprotective Effects of Woohwangcheongsim-won on Cerebral Ischemia following the Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats. *Anatomy & Cell Biology*. 2005;38(3):227-33.
23. Lee JS. Protective effects of Woohwangchungsim-won on brain edema in a acute stroke rat model. Graduate School of East-West Medical Science. 2013.
24. Choi JH, Jang Mh, Kim EJ, Kim HC, Ye SK, Cho IH. Oriental Medicine Woohwangchungsimwon Attenuates Kainic Acid-Induced Seizures and Neuronal Cell Death in the Hippocampus. *Rejuvenation Research*. 2016;19(5):394-405.
25. Han CH. Effect of Uwhangchungsimwon(牛黃清心元) on Expression of Endothelial Nitric Oxide Synthase(eNOS), Cell Adhesion Molecules, TNF- α , and p53. Dept. of Oriental Medicine, Graduate School of Kyung Hee University. 2001.
26. Moon SK, Kim YS, Ko CN, Bae HS, Cho KH, Lee KS. Effect of Uwhangchungsimwon on expression of Nitric Oxide Synthase and Vascular Cell Adhesion Molecule-1 in Human Endothelial Cells. *The American Journal of Chinese Medicine*. 2003;31(3):389-402.
27. Pinal CS, Tobin AJ. Uniqueness and redundancy in GABA production. *Perspect Dev Neurobiol*. 1998;5(2-3):109-18.
28. Baek JS, Kim JW, Hwang EW. The effect of Woohwangchungsimwon on the learning and memory in NOS inhibitor treated rats in Morris water maze. *Journal of Oriental Neuropsychiatry*. 1999;10(2):115-26.
29. Ryu JM. Effects of Uwhangchungsim-won on BOLD fMRI Signal Activation to Motor Stimulation Task. Department of Internal Medicine, Graduate School of Oriental Medicine of Kyung Hee University. 2008.
30. Kim YS. Effects of Uwhangchungsimwon(牛黃清心元) on Cerebral Blood Flow and Systemic Blood Pressure in Humans. *Journal of Korean Oriental Internal Medicine*. 1999;20(1):222-31.
31. Hwang JW, Kim CH, Min IK, Kim YJ, Leem JT, Na BJ et al. A Comparative Study about Cerebrovascular Reactivity from a Single Medication and Continuous Medication on Healthy Subjects. *Journal of Korean Medicine*. 2009;30(1):95-108.
32. Kim LD, Yun SP, Lee SH, Kim EJ, Na BJ, Jung DW et al. Effects of Uwhangchungsim-won(Niu Huang Qing Xin Yuan) on Systemic Blood Pressure, Pulse Rate, Cerebral Blood Flow, and Cerebrovascular Reactivity in Humans. *The Journal of Internal Korean Medicine* 2004;25(3):440-450.
33. Hong ND, Kim NJ, Kim KS. Effects of Woohwangchungsim-won on the Cardiovascular System = Studies on the Efficacy of Combined Preparation of Crude Drugs. *Korean Journal of Pharmacognosy*. 1987;18(4):241-8.
34. Choi CM, Sun JJ, Kim SM, Jung JH, Lee SY, Cho WW et al. The Effect of Uwhangchungsimwon on Heart Rate Variability of Healthy Subjects. *Journal of Korean Oriental Internal Medicine*. 2007;28(4):717-26.
35. Kim DW, Ahn IH, Lee EJ, Kim HK, Lee SM, Na SS. Clinical Study of Woo-hang-Chong-Sim-Won on Acute Stage Cerebrova

- scul Accident Patients with Consciousness Disturbance. Journal of Korean Medicine. 1994;15(1):203-210.
36. Ahn IH, Kim SG. A Clinical Study on the Woohwangchungsim-won pills, suspension. Journal of Korean Oriental Internal Medicine. 1991;12(1):1-18.
 37. Choi EW, Cho MH, Shin SD, Mar WC. The Comparative examination of pharmacological effects of musk containing and civet containing WooHwangChungSimWon on the hypertension and heart contraction. Korean Journal of Pharmacognosy. 2000;30(3):310-9.
 38. Ahn IH, Moon BS, Kim SG, Shin MK. Clinical report on Uhwangcheongsimwon suspension(SU-3). Korea Journal of Herbology(The Society for Herbal). 1989;4(1):85-177.
 39. Lee SM, Cho TS, Ann HS, Huh IH, Shim SH, Park SK et al. Pharmacological Actions of New Woohwangchungsimwon Liquid on Cardiovascular System. Biomolecules & Therapeutics. 1997;5(4):390-401.
 40. Cho TS, Lee SM, Kim ND, Huh IH, Ann HS, Kwon GI et al. Pharmacological Actions of New Wonbang Woohwangchungsimwon Liquid on Cardiovascular System. Biomolecules & Therapeutics. 1999;7(1):66-78.
 41. Cho TS, Lee SM, Hun IH, Ahn HS, Kwon GI, Park SK et al. Pharmacological Actions of New Woohwangchungsimwon Pill on Cardiovascular System. YakHak HoeJi. 1997;41(6):802-16.
 42. Cho TS, Lee SM, Kim ND, Hun IH, Ann HS, Kwon GI et al. Pharmacological Actions of New Wonbang Woohwangchungsimwon Pill on Cardiovascular System. YakHak HoeJi. 1999;43(2):237-50.
 43. Kim YK, Lee SM, Cho TS, Lee EB, Cho SI, Shin DH et al. Pharmacological Actions of New Woohwangchungsimwon Liquid on Cerebral Ischemia and Central Nervous System. Biomolecules & Therapeutics. 1997;5(4):402-11.
 44. Choi EW, Lee JH, Shin SD, Mar WC. The comparison of histological effects of musk containing and civet containing WooHwangChungSimWon on the cerebral ischemia. Biomolecules & Therapeutics. 2000;8(3):255-61.
 45. Cho TS, Lee SM, Lee EB, Cho SI, Kim YK, Shin DH et al. Pharmacological Actions of New Woohwangchungsimwon Pill on Cerebral Ischemia and Central Nervous System. YakHak HoeJi. 1997;41(6):817-28.
 46. Cho TS, Lee SM, Lee EB, Cho SI, Kim YK, Shin DH et al. Pharmacological Actions of New Wonbang Woohwangchungsimwon Pill on Cerebral Ischemia and Central Nervous System. SungKyun Pharmaceutical Journal. 1999;11:325-36.
 47. Cho TS, Lee SM, Lee EB, Cho SI, Kim YK, Shin DH et al. Pharmacological Actions of New Wonbang Woohwangchungsimwon Liquid on Cerebral Ischemia and Central Nervous System. SungKyun Pharmaceutical Journal. 1999;11:337-46.
 48. Choi EW, Kim GN, Shin SD, Cho MH, Mar WC. The Comparative Effects of Civet-Containing andMusk-Containing WooHwangChungSimWon on the Central Nervous System. YakHak HoeJi. 2000;44(5):470-7.
 49. Textbook Compilation Committee of Nationwide College of Korean Medicine. Oriental Neuropsychiatry. 3rd ed. Seoul: JipMoon Publisher. 2016:251, 286, 303, 354-7, 564, 476-85, 520.
 50. Lee HS, Koo MS. Modern Psychiatric Understanding of the Psychopathology of Psychosis in Oriental Medicine. Journal of Korean Neuropsychiatry Association. 2010;49:508-15.
 51. Kino T. Stress, glucocorticoid hormones, and hippocampal neural progenitor cells: implications to mood disorders. Frontiers in Physiology. 2015;6:230.
 52. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging. Journal of Neuroscience. 1985;5(5):1222-27.
 53. Kim YK. The New Neurobiology of Depression. Journal of Korean Society of Biological Psychiatry. 2001;8(1):3-19.
 54. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin E. J, Go A. S, Arnett D. K, Blaha M. J et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2016;133(4):e38-360.
 55. Schaaf M. J, De Kloet E. R, Vreugdenhil E. Corticosterone Effects on BDNF Expression in the Hippocampus. Implications for Memory Formation. Stress (Amsterdam, Netherlands). 2000;3(3):201-8.
 56. Lee JW, Duan WZ, Mattson M.P. Evidence That Brain-Derived Neurotrophic Factor Is Required for Basal Neurogenesis and Mediates, in Part, the Enhancement of Neurogenesis by Dietary Restriction in the Hippocampus of Adult Mice. Journal of Neurochemistry. 2002;82(6):1367-75.
 57. Michaelis E.K. Molecular biology of glutamate receptors in the central nervous system and their role in excitotoxicity, oxidative stress and aging. Progress in Neurobiology. 1998;54(4):369-415.
 58. Schiepers O. J. G, Wichers M. C, Maes M. Cytokines and Major Depression. Progress in Neuro-Psychopharmacology

- & Biological Psychiatry. 2005;29(2):201-17.
59. Uttara B, Singh A. V, Zamboni P, Mahajan R. T. Oxidative Stress and Neurodegenerative Diseases: A Review of Upstream and Downstream Antioxidant Therapeutic Options. *Current Neuropharmacology*. 2009;7(1):65-74.
60. Eichenbaum H, Otto T. The hippocampus-what does it do? *Behavioral and Neural Biology*. 1992;57:2-36.
61. McEwen B.S. Stress and Hippocampal Plasticity. *Annual Review of Neuroscience*. 1999;22:105-22.
62. Sapolsky R. M. Glucocorticoids and Hippocampal Atrophy in Neuropsychiatric Disorders. *Archives of General Psychiatry*. 2000;57(10):925-35.
63. Lupien S. J, de Leon M, de Santi S, Convit A, Tarshish C, Nair N. P et al. Cortisol Levels during Human Aging Predict Hippocampal Atrophy and Memory Deficits. *Nature Neuroscience*. 1998;1(1):69-73.
64. Heckers S. Neuroimaging Studies of the Hippocampus in Schizophrenia. *Hippocampus*. 2001;11(5):520-28.
65. Camicioli R, Moore M. M, Kinney A, Corbridge E, Glassberg K, Kaye J. A. Parkinson's Disease Is Associated with Hippocampal Atrophy. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2003; 18(7):784-90.
66. Hsieh J, Eisch A. J. Epigenetics, Hippocampal Neurogenesis, and Neuropsychiatric Disorders: Unraveling the Genome to Understand the Mind. *Neurobiology of Disease*. 2010;39(1):73-84.
67. Bowen D. M, Najlerahim A, Procter A. W, Francis P. T, Murphy E. Circumscribed Changes of the Cerebral Cortex in Neuropsychiatric Disorders of Later Life. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1989;86(23):9504-8.
68. Broughton B.R.S, Reutens D.C, Sobey C.G. Apoptotic Mechanisms After Cerebral Ischemia. 2008; 40(5):e331-39.
69. Wang QW, Tang XN, Yenari M.A. The Inflammatory Response In Stroke. 2007;184(1-2):53-68.