

歸脾溫膽湯이 흰쥐의 抗스트레스와 免疫反應에 미치는 影響

경희대학교 한의과대학 신경정신과학교실

조진영 · 황의완

I. 緒 論

韓醫學에서는 人與天地相應也라 하여 인간과 자연은 불가분의 관계로 인체의 적응은 자연과의 상호조화로 유지되며^{4,5,6)}, 신체와 정신 역시 유기적인 관계로 인식하여 이들 상호간의 협조와 조화가 정상적인 생명활동의 근간이 된다고 하였다^{3,24,25)}.

생체내부의 평형상태가 깨지면 생체는 이를 다시 유지하려는 반응을 하게 되는데, 생체가 외부 환경의 변화에 대항하면서 생체내의 상태를 언제나 일정하게 유지하려는 것을 항상성(homeostasis)이라 한다¹⁷⁾. 자극 인자가 생체에 자극을 주면 생체에는 일련의 항상성 유지를 위한 반응이 일어난다¹⁾, 이 반응에는 부신피질과 뇌하수체가 주된 조절작용을 하는 것으로 알려져 있다^{9,17)}. 한편, 만성적인 스트레스시에는 스트레스반응이 계속하여 발생하므로 조절계의 기능장애가 발생하여 전신적응증후군이라는 비특이적인 반응을 일으킨다⁹⁾. 또한 인지적 및 비인지적인 스트레스는 면역기능에도 영향을 미친다고 하였다^{31,42,70)}.

韓醫學에서는 감정이나 外氣의 변화가 하나의 자극 인자로 작용하는 것에 대한 반응으로서 나타나는 현상을 氣의 변화로 관찰하고 七氣, 九氣, 氣鬱, 氣逆 등으로 분류하였다^{3,24,25)}.

歸脾溫膽湯은 歸脾湯과 溫膽湯의 合方으로서, 임상에서는 寧心 健脾 益氣하고 補血 養心하는 작용을 하는 白茯苓^{14,15,45,49,52)}을 爲君으로 增量하여 運用하고 있다.

歸脾溫膽湯의 실험적 연구로서는 金²⁸⁾은 뇨중의 catecholamine 함량을, 曹³⁵⁾는 체중변화와 물 섭취량 및 위궤양을, 金²⁹⁾은 혈청중 catecholamine, triiodothyronine(T₃), thyroxine(T₄) 등을 지표로 하여 抗스트레스 효능을 보고한 바 있다.

한편 한의학계에서는 면역에 대해 꾸준히 연구하여 왔으나, 스트레스와 면역에 대한 한의학적 연구는 宋³³⁾이 溫鍼, laser鍼 및 毫鍼으로 寒冷 스트레스를 받은 흰쥐의 면역기능에 미치는 영향을 연구하여 보고한 이외의 다른 논문은 접하지 못하였다. 이에 저자는 임상적으로 心膽虛怯, 思慮過度, 心血不足 등으로 발생한 血虛性 및 스트레스로 유발된 질환 등에 응용되는 歸脾溫膽湯의 抗스트레스 효과를 규명하기 위하여 혈장중의 catecholamine, 체중의 변화 및 면역반응에 미치는 영향을 관찰한 바 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 材料 및 方法

1. 材料

1) 動物

실험동물은 280g 전후의 흰쥐(Sprague-Dawley계)를 사용하였으며, 사료와 물을 충분히 공급하면서 2주간 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다.

2) 藥材

이 실험에서 사용한 약재는 시중에서 구입하여 정선

한 것을 사용하였다. 處方의 내용은 東醫寶鑑¹⁹⁾에 수록된 歸脾湯과 溫膽湯의 處方 重量을 기준으로 하였으나, 白茯苓만 5錢으로 증량한 것으로 처방내용과 한첩에 해당하는 분량은 다음과 같다(단, 1錢은 4.0g으로 환산함).

白茯苓	Poria	20.0g
半 夏	Pinelliae Tuber	8.0g
陳 皮	Aurantii nobilis Pericarpium	8.0g
枳 實	Ponciri Fructus	8.0g
竹 茹	Bambusae Silica Concretio	8.0g
當 歸	Angelicae gigantis Radix	4.0g
龍眼肉	Longanae Arillus	4.0g
酸棗仁(炒)	Zizyphi Semen	4.0g
遠 志	Polygalae Radix	4.0g
人 參	Ginseng Radix	4.0g
黃 耆	Astragali Radix	4.0g
白 朮	Atractylodis Macrocephalae Rhizoma	4.0g
木 香	Helenii Radix	2.0g
甘 草	Glycyrrhizae Radix	2.0g
生 薑	Zingiberis Rhizoma	4.0g
大 棗	Zizyphi inermis Fructus	4.0g

Total amount 88.0g

2. 方法

1) 檢液의 調製

상기한 처방 5첩 분량의 약재 440.0g을 등근플라스크에 넣고 증류수 3,000ml를 가한 후 3시간 동안 전탕하고 여과한 여액을 동결건조하여 액기스산을 만들었다. 처방 1첩에 해당하는 액기스의 양은 13.4g 이었다.

2) 拘束스트레스의 賦與 및 檢液投與

흰쥐 6마리씩을 한 군으로 하여 정상군(normal), 구속스트레스 부여군(이하 대조군, control) 및 구속스트레스 부여와 歸脾溫膽湯 투여군(이하 실험군, sample)으로 나누고, 대조군은 나무로 만든 구속상자(5x5x20cm)에 넣어 1일 12시간씩 3일간 구속하였으며

구속된 12시간 동안은 절식시켰다. 실험군은 구속스트레스를 부여하기 전에 歸脾溫膽湯 액기스를 흰쥐 체중 100g당 134.0mg씩 1일 1회 12일간 경구투여한 후 구속스트레스는 대조군과 동일하게 부여하였으며, 구속시는 구속직전과 구속직후에 각각 1회씩 경구투여하였다.

3) 免疫感作

구속스트레스를 가하기 전에 각 군의 흰쥐에 신선한 면양 적혈구를 멸균 생리식염수로 3회 세척한 후 $1 \times 10^7/ml$ 농도의 부유액으로 희석하여 복강에 1ml씩 주사하여 면역시켰으며, 면역 직전에 혈액 5ml씩을 채취하여 냉장 보관하였다. 면역후 4일째에 말초혈액을 각각 3ml씩 채취하여 냉장 보관하였으며, 7일째에 심장 채혈로 최대량의 말초혈액을 채취하여 냉장 보관하고 비장을 적출하였다.

4) 體重의 測定

체중은 구속스트레스 부여 전과 후에 전자저울로 측정하였다.

5) 血漿內 norepinephrine, epinephrine 및 dopamine 含量的 測定^{79,107)}

3일간의 구속스트레스 부여 후에 후두부를 강타하여 기절시킨 후 심장에서 혈액을 채취하였으며, 채취한 혈액을 EDTA-2K tube에 담아 3000rpm에서 10분간 원심분리하여 혈장을 분리하였다. 분리한 혈장을 제단백과 alumina흡착과정을 거친 후 high performance liquid chromatography(HPLC, WATERS, USA)방법으로 측정하였다.

6) 赤血球 凝集反應의 測定^{40,86)}

각 단계에서 채혈한 혈액을 원심분리하여 혈청을 분리하고 이 혈청을 56°C에서 40분간 가열하여 보체를 비동화시킨 후 4°C에서 냉장 보관하였다. 면양 적혈구는 멸균된 생리식염수로 3회 세척한 후 2% 부유액으로 만들어 4°C에서 냉장 보관하였다. 응집반응은 96 well round bottom microtiter plate에 혈청을 생리식염수로 1:2 계단희석하여 100 μ 씩 분주하고 분주된 플레이트에 2% 면양 적혈구 부유액을 100 μ 씩 첨가하여 최

중 면양 적혈구 부유액은 1%가 되게, 최초 혈청 희석 배수는 1:2가 되도록 한 후 교반기에서 5분간 교반한 후 실온에서 30분간 방치하여 응집반응이 일어나는 최종 well의 희석배수를 응집가로 산정하였다.

7) 플라크 形成의 測定^{77,83,88)}

면역 후 4일과 7일째에 흰쥐의 비장을 적출하여 비장세포를 분리하였다. 분리된 비장세포를 HBSS (Hank's Balanced Salt Solution)로 1×10^6 /ml되게 희석한 세포 0.1ml를 한천 0.9%, 우태아혈청 0.5%, DEAE-Dextran 0.03%가 첨가된 2.0ml의 HBSS배지에 0.1ml의 10% 면양 적혈구와 함께 섞어서 굳힌 후 37°C에서 2시간 동안 배양하여 비장세포가 항체를 생산하도록 유도한 후 배지위에 20배 희석된 guinea pig 혈청 1.5ml를 첨가하여 37°C에서 1시간 배양하여 생성된 플라크의 수를 자료로 사용하였다.

8) 綿羊赤血球에 對한 足蹠腫脹 反應의 測定^{39,41,85)}

면역 후 4일째 흰쥐의 후족척 피하에 0.3ml의 20% 면양 적혈구를 주사하여 족척종창을 유발한 후 주사 직후, 3시간, 24시간 및 48시간에 Mitutoyo Engineer's Micrometer로 족척종창의 정도를 측정하였으며, 족척종창의 정도는 다음 식을 이용하여 계산하였다.

$$\% \text{ Increase} = ((T3, T24 \text{ or } T48 - T0)/T0) \times 100$$

9) Th와 Ts 淋巴球 및 多形核 白血球 大食細胞 分布樣相의 測定^{73,76)}

면역 후 4일째에 혈액을 채취하여 NH₄Cl 적혈구 용혈용액으로 5분간 처리하고 원심분리하여 백혈구만을 얻은 후 1% paraformaldehyde로 고정하고 anti-CD4, anti-CD8, anti-granulocyte 및 FITC로 결합한 대식세포를 가하여 실온에서 30분간 방치하여 반응시킨 후 flow cytometry용 완충액으로 3회 세척하여 flow cytometry로 그 분포 및 변화양상을 측정하였다.

10) 統計處理

각 측정치는 통계처리하여 Mean ± Standard Error를 구하였고, 실험결과는 Student's t-test에 의하여 통계 처리 하였다. 그 결과는 P<0.05 수준인 경우 유의한 것

으로 간주하였다.

III. 實驗 成績

1. 體重의 變化

구속스트레스 부여 전과 후에 체중을 측정한 결과, 정상군에서는 각각 280.3±2.6g과 283.8±2.5g으로 3.5±0.1g이 증가한 데 비하여 대조군에서는 각각 282.3±1.9g과 257.1±2.1g으로 25.2±1.5g이 감소하였고, 실험군에서는 각각 282.8±2.4g과 265.7±2.8g으로 17.1±2.2g이 감소하여 실험군이 정상군에 비교하여 체중이 감소하였으나 대조군에 비해 유의성(P<0.02) 있는 감소의 억제를 보였다(Table 1).

Table 1. Effect of Guibiondamtang on the Changes of the Body Weight of Rats in Immobilization Stress

Group	(g)		
	Initial Body Weight	Final Body Weight	Gain(+) or Loss(-) of Body Weight
Normal	280.3±2.6 ^{a)}	283.8±2.5	+3.5±0.1
Control	282.3±1.9	257.1±2.1	-25.2±1.5
Sample	282.8±2.4	265.7±2.8	-17.1±2.2**

a) : Mean ± Standard Error.

Control : Group of immobilization stress for 12 hours in a day during 3 days.

Sample : Group of Guibiondamtang administration and immobilization stress for 12 hours in a day during 3 days.

* : Statistical significance as compared with control group.

(**;P<0.02)

2. 血漿 norepinephrine 含 量 의 變 化

혈장 norepinephrine의 함량을 HPLC로 측정 한 결과 정상군에서는 $312.8 \pm 25.6 \text{ pg/ml}$ 이었고, 대조군에서는 $651.7 \pm 25.6 \text{ pg/ml}$ 로 정상군에 비하여 현저한 증가를 보였고, 실험군은 $556.4 \pm 22.8 \text{ pg/ml}$ 로 대조군에 비하여 14.6%가 감소하여 통계학적으로 유의성($P < 0.02$)있는 결과를 나타내었다(Table 2).

Table 2. Effect of Guibiondamtang on the Plasma Norepinephrine Level of Rats in Immobilization Stress

Group	No. of Animal	Norepinephrine (pg/ml)	Decrease %
Normal	6	312.8 ± 18.8^a	-
Control	6	651.7 ± 25.6	-
Sample	6	$556.4 \pm 22.8^{**}$	14.6

^{a)} : Mean \pm Standard Error.

Control : Group of immobilization stress for 12 hours in a day during 3 days.

Sample : Group of Guibiondamtang administration and immobilization stress for 12 hours in a day during 3 days.

Decrease % = (Control - Sample) / Control x 100.

* : Statistical significance as compared with control group. (**; $P < 0.02$)

3. 血漿 epinephrine 含 量 의 變 化

혈장 epinephrine의 함량을 HPLC로 측정 한 결과 정상군에서는 $114.8 \pm 8.7 \text{ pg/ml}$ 이었고, 대조군에서는 $220.4 \pm 10.2 \text{ pg/ml}$ 로 정상군에 비하여 증가하였다. 실험군은 $178.6 \pm 9.6 \text{ pg/ml}$ 로 대조군에 비하여 19.0%가 감소

하여 통계학적으로 유의성($P < 0.02$)있는 결과를 나타내었다(Table 3).

Table 3. Effect of Guibiondamtang on the Plasma Epinephrine Level of Rats in Immobilization Stress

Group	No. of Animal	Epinephrine (pg/ml)	Decrease %
Normal	6	114.8 ± 8.7^a	-
Control	6	220.4 ± 10.2	-
Sample	6	$178.6 \pm 9.6^{**}$	19.0

^{a)} : Mean \pm Standard Error.

Control : Group of immobilization stress for 12 hours in a day during 3 days.

Sample : Group of Guibiondamtang administration and immobilization stress for 12 hours in a day during 3 days.

Decrease % = (Control - Sample) / Control x 100.

* : Statistical significance as compared with control group. (**; $P < 0.02$)

4. 血漿 dopamine 含 量 의 變 化

혈장 dopamine 함량을 HPLC로 측정 한 결과 정상군에서는 $254.3 \pm 22.8 \text{ pg/ml}$ 이었고, 대조군에서는 $483.5 \pm 28.3 \text{ pg/ml}$ 로 정상군에 비하여 증가하였다. 실험군은 $421.5 \pm 25.5 \text{ pg/ml}$ 로 대조군에 비하여 12.8% 감소하였으나 통계학적으로 유의성은 없었다(Table 4).

Table 4. Effect of Guibiondamtang on the Plasma Dopamine Level of Rats in Immobilization Stress.

Group	No. of Animal	Dopamine (pg/ml)	Decrease %
Normal	6	254.3±22.8 ^{a)}	-
Control	6	483.5±28.3	-
Sample	6	421.5±25.5	12.8

a) : Mean ± Standard Error.

Control : Group of immobilization stress for 12 hours in a day during 3 days.

Sample : Group of Guibiondamtang administration and immobilization stress for 12 hours in a day during 3 days.

Decrease % = (Control - Sample) / Control x 100.

5. 赤血球 凝集反應의 變化

歸脾溫膽湯이 3일간의 구속스트레스를 받은 흰쥐의 체액성 면역반응에 미치는 영향을 알아보기 위하여 면역적 혈구로 면역한 흰쥐혈청의 혈구응집소가를 측정하여 혈청내 항체 생성의 변화를 비교 분석하였다. 정상군에서는 실험전, 면역시, 실험4일째, 실험7일째에 각각 1:2⁴, 1:2², 1:2⁹, 1:2⁹로 나타났고, 대조군에서는 1:2⁴, 1:2⁴, 1:2⁵, 1:2⁵으로 나타났으며, 실험군에서는 1:2⁴, 1:2⁵, 1:2⁸, 1:2⁷로 나타나, 대조군에서는 항체의 생성이 뚜렷하게 감소되었으나, 실험군에서는 정상군과 비슷한 응집소가를 나타내어 대조군에 비하여 항체의 생성이 상승되었다(Table 5, Fig. 1).

Table 5. Effect of Guibiondamtang on the Hemagglutination Titer in SRBC Treated for Immobilization Stressed Rats

Group	No. of Animal	Before Immunization	4 days after Immunization	7days after
Normal	6	1 : 2 ⁴ a)	1 : 2 ²	1 : 2 ⁹
Control	6	1 : 2 ⁴	1 : 2 ⁴	1 : 2 ⁵
Sample	6	1 : 2 ⁴	1 : 2 ⁵	1 : 2 ⁸

a) : Mean

Control : Group of immobilization stress for 12 hours in a day during 3 days.

Sample : Group of Guibiondamtang administration and immobilization stress for 12 hours in a day during 3 days.

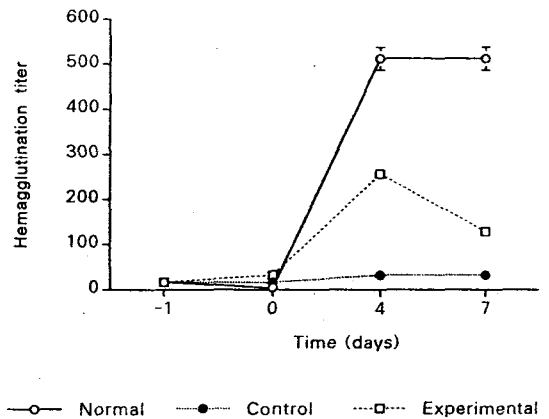


Fig. 1. Effect of Guibiondamtang on the hemagglutination titer in SRBC treated for immobilization stressed rats.

6. 플라크 形成의 變化

歸脾溫膽湯이 3일간의 구속스트레스를 받은 흰쥐의 체액성 면역반응에 미치는 영향을 알아보기 위하여 면역적 혈구로 면역하고, 비장세포를 적출하여 비장세포내 B 림프세포의 항체생산능을 조사하였다. 면역 후 4일째에서는 정상군, 대조군, 실험군에서는 각각 87.8 ± 15.4 , 82.2 ± 21.8 , 86.9 ± 8.8 이었으며, 면역 후 7일째에서는 각각 64.9 ± 25.1 , 73.5 ± 12.7 , 71.2 ± 19.8 로 나타나 생성된 플라크의 수에서는 정상군, 실험군 및 대조군 공히 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 6, Fig. 2).

Table 6. Effect of Guibiondamtang on the Plaque Formation in SRBC Treated for Immobilization Stressed Rats

Group	No. of Animal	4 days after Immunization	7 days after Immunization
Normal	6	$87.8 \pm 15.4^a)$	64.9 ± 25.1
Control	6	82.2 ± 21.8	73.5 ± 12.7
Sample	6	86.9 ± 8.8	71.2 ± 19.8

a) : Mean \pm Standard Deviation

Control : Group of immobilization stress for 12 hours in a day during 3 days.

Sample : Group of Guibiondamtang administration and immobilization stress for 12 hours in a day during 3 days.

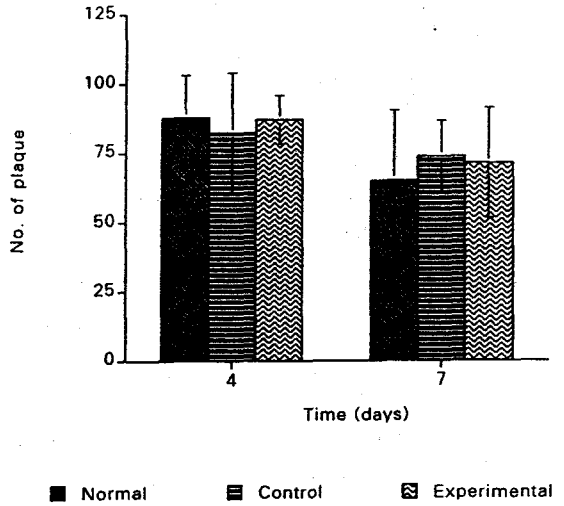


Fig. 2. Effect of Guibiondamtang on the plaque formation in SRBC treated for immobilization stressed rats.

7. 綿羊赤血球에 對한 足趾腫脹 反應의 變化

歸脾溫膽湯이 3일간의 구속스트레스를 받은 흰쥐의 세포성 면역반응에 미치는 영향을 알아보기 위하여 흰쥐의 후족척에 면역적혈구를 주사하여 족척반응을 관찰하였다. 야기 후 3시간에서는 정상군, 대조군 및 실험군에서 각각 $19.82 \pm 3.92\%$, $25.40 \pm 8.21\%$, $27.32 \pm 2.17\%$ 로 나타났으며, 24시간에서는 각각 $49.50 \pm 2.42\%$, $33.15 \pm 6.45\%$, $61.02 \pm 5.79\%$ 로 나타났고, 48시간에서는 각각 $58.61 \pm 5.54\%$, $32.21 \pm 7.02\%$, $68.75 \pm 8.85\%$ 로 나타났다. 24시간과 48시간의 반응에서는 대조군은 정상군에 비하여 감소하였고, 실험군은 대조군에 비하여 통계학적으로 유의성($P < 0.001$)있는 증가를 나타내었으며, 정상군에 비하여도 증가됨을 나타내었다(Table 7, Fig 3).

Table 7. Effect of Guibondamtang on Footpad Swelling Reaction against SRBC in Immobilization Stressed Rats

Group	No. of Animal	3 hrs.	24hrs.	48hrs.
Normal	6	19.82±3.92	49.50±2.42	58.61±5.54
Control	6	25.40±8.21	33.15±6.45	32.21±7.02
Sample	6	27.32±2.17	61.02±5.79****	68.75±8.85****

a) : Mean±Standard Deviation

Control : Group of immobilization stress for 12 hours in a day during 3 days.

Sample : Group of Guibondamtang administration and immobilization stress for 12 hours in a day during 3 days.

* : Statistical significance as compared with control group.

(****;P<0.001)

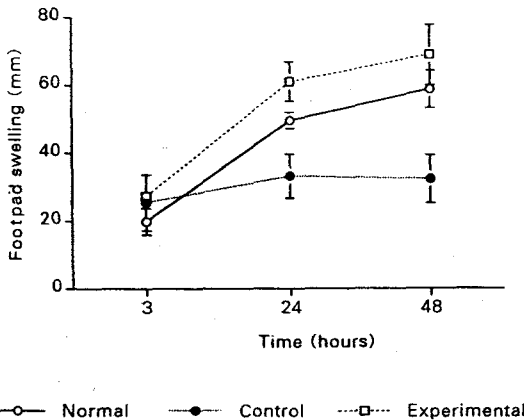


Fig. 3. Effect of Guibondamtang on footpad swelling reaction against SRBC in immobilization stressed rats.

8. Th와 Ts 淋巴球 및 多形核 白血球 大食細胞 分布樣相의 變化

歸脾溫膽湯이 3일간의 拘束스트레스를 받은 흰쥐의 세포성 면역반응에 미치는 영향을 관찰하고자 flow cytometry로 면역세포의 분포 및 림프구 subset의 변화양상을 측정하였다. Flow cytometry상에서는 CD4, CD8 subset의 분포에 변화가 없었고, granulocyte/macrophage에도 정상군, 대조군 및 실험군 모두에 별 다른 차이가 없었다(Fig 4).

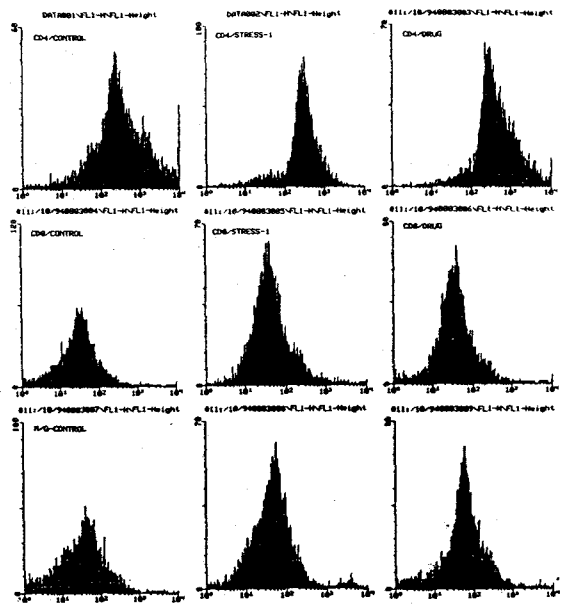


Fig. 4. The changes of CD4, CD8 subset and granulocyte/macrophage analyzed by flow cytometry.

IV. 考 察

인간은 자연계 생물의 일종으로 항상 주위환경과 접촉하고 있으므로, 자연 즉 주위환경과는 불가분의 관계가 있다. 靈樞『邪客篇』²¹⁾에 …… 人與天地相應也라 표현한 것처럼 天人相應의 관점에서 인간과 자연의 조

화가 그 중심 사상으로 되어 있어, 인체의 적응 현상을 자연과의 상호관계를 유지하는 것으로 보았고^{4,6)}, 또한 신체와 정신 역시 유기적인 관계로 인식하여 이들 상호간의 협조와 조화가 정상적인 생명활동의 근간이 된다고 하였다.^{3,24,25)}

內經 『舉痛論』²⁰⁾에서는怒하면氣上하고,喜하면氣緩하고,悲하면氣消하고,恐하면氣下하고,驚하면,氣亂하고,思하면氣結한다하고,寒하면氣收하고熱하면氣泄한다 하여七情이나外氣의 변화가氣의 흐름에 영향을 주며, 『陰陽應象大論』²⁰⁾에서는喜는心을傷하게하고,怒는肝을傷하게 하며,思는脾를傷하게하고,憂는肺를傷하게 하며,恐은腎을傷하게 한다 하였다. 따라서 자연계의 변화인六氣는생체자극의외적요인이 되고, 내외의 환경에 의해情志의 변화가 야기되는七情은생체자극의내적요인이 되며, 이들 요인들이 자극을 받으면 생체는 생리와 병리에 상응하는 변화를 초래하게 된다.^{4,6,8,24)} 또한 文 등^{3,4,8,24,25)}은 정신활동이 정상적인 조절아래에서는 생체자극에 대해 나타나는 다양한 적응성 정신반응으로 정상적인 정신활동이 되나, 그 정도가 과도하여 조절범위를 넘어서면 인체의氣機를 문란케 하고 기질성병변이 생기게 된다고 하였다. 김 등^{3,24,25)}은 이런 변화를七氣, 九氣 氣鬱, 氣逆 등으로 나누어 스트레스 현상의 하나라고 규정하고, 氣虛, 氣의 循環障礙, 血虛, 精損, 五臟의 虛實, 痰飲 또는 火 등의 병적요인을 제공하여 이로 인한 병태적 변화가 일어난다고 하였다.

생체내부의 균형 혹은 평형상태가 깨지면 생체는 평형상태를 다시 유지하기 위한 활동을 하게 된다. 생체가 자체 내의 균형이 이루어질 때까지 자신의 에너지를 사용하는 활동과정을 Cannon은 항상성(homeostasis)이라 불렀다⁶⁵⁾. 여러 자극에 의해 나타나는 특징적인 생리적 반응을 설명하기 위해서 Selye가 의학에 소개한 스트레스는 생물학적, 생리학적, 감정적 또는 행동적 항상기능의 붕괴나 변경으로 표현되는 반응으로서의 스트레스, 자극요인 등의 객관적으로 상세히 설명할 수 있는 성질을 가진 자극으로서의 스트레스와 환경과 개인에 따라 달리 받아들여질 수 있는 자극과 조절인자 사이의 상호작용으로서의 스트레스로 구분지를 수 있으며^{27,34)}, 신체에 가해진 여러가지 유해

인자에 대하여 생체내에 생긴 상해와 이를 방어하기 위한 반응의 합산으로 볼 수 있다^{30,62)}. 스트레스의 원인이 되는 자극을 자극요인이라 하며, 이에 한랭, 열, 기후, 소음 등과 같은 물리적인자, 식물의 과잉, 약물, 세균, 감염 등과 같은 생물화학적 인자인 외부적 인자와, 사회환경 등의 정신적 자극인자, 피로 등의 내부적 인자가 있다⁹⁾. 또한 자극요인은 생체에 전신적응증후군이라 불리는 비특이적인 반응을 보이게 되는 데 만성적인 스트레스로 인하여 발생하는 일련의 신경계 및 내분비계의 활동으로 뇌하수체 부신피질계가 주된 역할을 한다^{9,96)}.

Catecholamine은 norepinephrine과 epinephrine, dopamine을 지칭하는 것으로^{2,11)}, 자율신경계와 부신수질에서 만들어져 평활근과 혈관운동에 관여하며^{12,17)}, 부신수질의 catecholamine은 각종 스트레스에 반응하여 분비된다¹¹⁾. 생리적, 심리적 스트레스는 교감신경계의 활동을 증가시켜서 부신수질에서 norepinephrine과 epinephrine을 혈액으로 방출하고 방출된 epinephrine은 뇌하수체 전엽에서 부신피질자극호르몬을 분비하게 하는데, 이는 다시 부신피질을 자극하여 생체내 활동의 원동력인 에너지대사 호르몬을 분비하여 스트레스 상태에 대응하게 한다^{12,17)}. Frankenheuser⁸¹⁾는 생체내에서 끊임없이 합성, 분비, 대사되고 있으며, 휴식을 취할 때 보다 정상적 활동을 할 때 2배로 분비가 되며, 스트레스를 비교적 많이 받게 되면 휴식시 보다 3-5배가 증가 된다고 하였다. Torda 등^{91,102,104)}은 반복되는 스트레스가 뇌의 여러부위에서의 adrenergic β -receptor 기능을 감소시킨다고 하였고, Tanaka 등¹⁰³⁾은 구속스트레스에서 norepinephrine의 분비가 250% 증가되었다고 보고하였다. Cannon⁶⁵⁾은 긴급반응에 의하여 부신수질로부터 epinephrine의 분비가 증가한다고 하였고, Selye⁹⁴⁾는 스트레스는 epinephrine 뿐만 아니라 부신피질호르몬의 분비를 야기하여 저항력이 증가된다고 하고, Elmadjian⁷⁸⁾은 근심, 걱정시에 epinephrine의 분비가 증가된다고 하였다. 스트레스는 또한 체중의 변화에도 영향을 미치는 것으로 알려져 있는데, Marti 등⁸⁹⁾은 구속스트레스가 체중의 감소를 가져온다고 하였다.

氣는 자연계를 비롯한 모든 물질세계의 근원으로 인간 생명활동의 동력으로, 부단이 움직이고 순환하여 생

체의 기능을 가동시키고 유지하며, 인체의 성장발육과 생로병사 등의 모든 생리병리의 근간이 된다. 素問 『刺法論』²⁰⁾에 正氣存內 邪不可干이라고 한 것이나 素問 『評熱病論』²⁰⁾에 邪之所湊 其氣必虛라고 한 것이나, 靈樞 『口問篇』²¹⁾에 邪之所在 皆爲不足이라고 한 것이 바로 이를 설명한 것인 데, 여기서 正氣는 각종 臟腑, 組織 器官의 기능활동에서 부터 외부환경에 대한 적응력과 病因에 대한 항병력을 뜻하고, 邪氣는 인체 내부를 파괴하거나 인체와 외부환경 사이의 상대적 평형상태를 파괴하는 각종 유해요인, 즉 六淫, 痰飲, 瘀血, 食積 등의 致病因子를 말하는 것이며^{5,22,61)}, 질병은 正氣와 邪氣의 抗爭 및 消長進退의 과정으로 설명되어 진다. 이와 같이 질병 발생에 있어서의 正과 邪의 개념은 면역학 이론과 유사한 점이 있는데, 正氣 虛弱 정도를 면역반응 정도에 비교하는 학자도 있다^{59,60)}.

면역이란 외부로부터 침입하는 미생물, 동종의 조직이나 체내에서 생긴 불필요한 산물 등을 비자기인 항원으로 인식하고 특이하게 반응하여, 항체를 만들며 이를 배제함으로써 그 개체의 항상성을 유지하려는 현상으로 생체가 자기와 비자기를 식별하는 기구이다^{7,12,16)}. 현대적 개념에서 면역기능은 하나의 생리적인 기능으로서 이를 담당하는 면역계의 기능은 첫째, 방어기능으로 미생물에 대한 외인성자극에 대한 반응이고; 둘째, 항상성 유지를 위한 기능으로 외인성이나 내인성으로 파괴된 세포를 제거하는 기능으로 이상 항진 되면 자가면역 질환이 발생하고; 셋째, 감독기능으로 변이세포를 제거하며, 이 기능이 저하되면 악성종양이 초래된다¹²⁾. 인체의 면역계는 림프구(T세포, B세포), 대식세포, 백혈구, 보체, 항체 및 lymphokine, monokine 등 여러 종류의 인자로 구성되어 있는 데^{7,12,16)}, 진신에 걸쳐 생체를 통제한다는 점에서 신경계와 내분비계와 비교되고 있다⁶³⁾. 또한 면역계는 가동성이 있는 림프구집단이 서로의 접촉을 통하여 정보를 교환하고 밖에서 침입하는 이물을 배제하여 개체의 독립성을 유지하는 통일된 행동을 취하고 있기 때문에 한의학의 전체성 원리에 부합되는 면이 있다^{60,64)}. 정상림프구는 T림프구와 B림프구로 크게 대별되는데 림프구에는 두 림프구를 특징적으로 표시할 수 있는 다양한 막 표지(membrane marker)가 있다. B림프구는 면역글로부린 생성과 관계

가 있다. T림프구는 기능적으로 단일 클론성 항체(monoclonal antibody)를 가지고 분류되며, 보조 T세포와 억제 T세포로 분류된다. T림프구의 전단계인 The primitive thymocyte는 CD4와 CD8 항원을 갖고 있으며, 성숙함에 따라 항원 구성에 차이가 있다. 즉 성숙된 림프구나 말초 T림프구는 CD4나 CD8 항원을 가지나 두 항원을 동시에 표시하지 않는다. 보조 T림프구는 CD4+, CD8-인 항원표지를 가지며, 억제 T림프구는 CD8+, CD4- 항원표지를 가진다. T세포아형은 특히 질병에 따라 그 분비율이 변화한다(정상에서는 말초혈액 보조T림프구 : 억제T림프구=1.8-2.2:1)¹²⁾. 면역반응에는 체액성면역반응과 세포성면역반응으로 나누어지는 데, 체액성면역반응은 항원 특이성 인자인 항체에 의하여 이루어지고 세포보다는 혈청에 존재하며, 이러한 항체는 T세포의 도움을 받아서 B세포에 의하여 생산된다¹⁶⁾. 세포성면역반응은 주로 감작된 T세포에 의하여 이루어지며 경우에 따라서는 림프구 다형핵 백혈구, 대식세포 등도 관여한다¹⁶⁾.

스트레스와 면역계의 상관관계에 대하여 알아보면, 생체는 생명을 유지하기 위하여 중추신경계, 내분비계, 면역계가 있어서 안팎의 자극인자에 노출되면 이 계통을 통하여 정상상태를 유지한다^{9,70,98)}. 스트레스와 면역반응은 밀접한 관계가 있으며^{31,43,44,70)}, 인지적 및 비인지적 스트레스가 면역기능에 막대한 영향을 미친다는 보고가 있다^{31,42,70)}. Stein 등¹⁰¹⁾은 스트레스로 인하여 면역계의 기능이 저하나 항진이 발생한다고 보고하였다. 스트레스가 면역기능에 영향을 미치는 중요한 기전은 corticosteroid와 catecholamine에 의한 것이다²⁶⁾.

중추신경계와 내분비계에 자극인자가 가해지면, 시상하부는 부신피질자극호르몬(corticotrophin releasing hormone, CRH)이라는 호르몬을 방출하고, 이것이 다시 뇌하수체에 작용하여 뇌하수체에서 ACTH나 β -endorphine의 분비를 촉진한다. ACTH는 부신피질을 자극하여 corticosteroid의 분비를 촉진한다. 또한 뇌간에서는 교감신경을 흥분시켜 표적장기에 있는 adrenergic nerve endings에서 norepinephrine을 방출시키고 부신수질에서는 epinephrine을 방출시킨다^{9,71,92)}. 이때 방출된 corticosteroid와 catecholamine이 면역기능을 변화시킨다고 보고되어 있다²⁶⁾. Corticosteroid가

면역기능에 미치는 효과는 항염증적이고 면역억제적이라고 알려져 있으며⁷⁵⁾, catecholamine에 대해서는 Bishopric 등⁷⁶⁾은 catecholamine에 대한 수용체를 lymphocyte에서 발견하였으며, 이들 수용체에 대한 자극은 세포의 반응을 감소시키며 면역기능을 억제시킨다고 하였다. 또한 Haden 등⁸⁴⁾은 norepinephrine, epinephrine과 같은 증개물질에 의하여 면역반응이 영향을 받는다고 하였고, Fujiwara 등⁸²⁾은 항체생산에 대한 catecholamine의 생체내 효과를 알아본 실험에서 catecholamine을 외부에서 투여한 경우 자율신경계가 활성화되고 항체생산이 항진되었으며, 면양적혈구에 대한 항체형성반응이 항진되었다고 하였는데, 이는 교감신경계를 통하여 부신으로 부터 분비된 epinephrine에 기인한다고 하였다. 시상하부-뇌하수체-부신피질축(hypothalamus-pituitary-adrenal axis, HPA축)은 스트레스 뿐만 아니라 면역계에도 복잡한 조절작용을 갖게 된다고 하였다^{71,106)}.

한편, 스트레스를 면역계 입장에서 보면 자극을 받은 탐식세포가 인터루킨(IL-1)이란 물질을 생산하고, 이것이 뇌하수체에 작용하여 ACTH가 생긴다. ACTH는 부신피질에서 코티솔의 분비를 촉진시켜 생체를 방어하고, 코티솔은 면역계에 관해서는 제어적으로 작용하여 탐식세포에서 IL-1의 방출을 중지한다. 면역계-뇌하수체-부신피질계는 IL-1을 매개로 하여 조절⁹⁾된다. 그러나 최근에는 HPA축 자극 때 분비되는 호르몬이 뇌하수체 또는 부신피질이 적출된 동물에서도 분비된다는 사실이 알려졌다^{68,99)}, 또 최근에는 hypothalamic immunopituitary adrenal axis(HIPA축) 또는 면역신경내분비조절기구가 있음이 밝혀졌다^{43,70,92)}. 면역계는 다른 중요한 homeostatic system의 경우처럼 외적 및 내적 환경에 대단히 예민하며 내분비에 의하여 면역반응도 변화된다^{92,93)}. 이들은 신경-내분비계를 조절하여 인체 및 동물의 생물학적 반응에 영향을 미쳐 항상성 유지에 중요한 역할을 한다⁴²⁾.

하^{36,37)}는 물리적 및 정서적 자극인자가 숙주질병에 대한 감수성 및 면역기능에 관한 영향에 대하여 언급하고, 스트레스의 종류에 따라서 반응이 다르게 나타난다고 하였으며, 후지와라와 요코야마는 흥선위축을 가져오는 스트레스의 경우는 뇌하수체, 부신피질계를 통

해 코티솔이 증가하여 면역기능이 저하하지만, 흥선의 위축을 일으키지 않는 스트레스는 시상하부에서 교감신경이 작용하고 부신수질이 자극되어 adrenaline의 방출이 생겨 면역능이 증가된다고 하였다⁹⁾. Monjan 등^{34,90)}은 스트레스에 급성으로 노출된 경우 체액항체가 억제되나 이러한 자극이 지속되면 자극 전의 상태로 회복이 되며, 보다 장기간 자극이 지속되면 면역반응이 항진된다고 하였고, 강²⁶⁾은 동물에게 급성스트레스를 주면 대체로 그 면역기능을 억제시키고 만성스트레스는 오히려 면역기능을 증가시킨다고 하였다. Jensen 등⁹⁰⁾은 마우스가 소음에 순응되어 스트레스 노출 후에 바이러스를 감염시키면 저항이 생긴다고 하였다. Folch 등⁸⁰⁾은 48시간 물을 주지 않은 rat의 비장세포중 억제세포가 상실되고 있음을 밝힘으로서 음식제한 특히 단수가 억제세포의 감소를 야기한다고 하였으며, Amkraut 등은 생체내 림프구 증식은 단식시킨 동물에서 감소되지 않았고 오히려 증가되었다고 보고⁴³⁾하였다. 하^{43,44)}와 Blecha 등⁷²⁾은 immobilization 스트레스는 백혈구감소증, 부신비대, 흥선과 비장의 위축을 일으키고, interferon의 생산능을 감소시키며, SRBC로 면역하기 전 2시간 30분의 구속은 SRBC에 대한 DTH 반응을 감소시키나 DNFB에 대한 접촉성과민반응은 증가시켰으며, 구속을 면역하기 직전에 해도 SRBC에 대한 DTH 반응은 감소하나 DNFB에 대한 반응은 증가된다고 하였는데, 이는 DNFB나 SRBC에 대한 반응은 세포성면역반응으로 급성스트레스가 이 반응을 항진시키기도 하고 감소시키기도 하는 것을 시사하는 것으로, 아마도 같은 스트레스가 이들 반응을 조절하는 조절세포의 아군에 다르게 작용하기 때문일 것으로 추론하였다.

溫膽湯은 孫⁵⁰⁾의 千金要方에 治大病後 虛煩不得眠이라고 한 후 역대 醫家들^{18,19,47,54,55,57,58)}에 의하여 心膽虛怯 觸事易驚 夢寐不祥 虛煩 不得睡 怔忡 등에 운용되어 온 처방이며, 歸脾湯은 嚴⁵¹⁾의 濟生方에 治思慮過度 勞傷心脾 健忘 怔忡이라고 수록된 후 역대 醫家들^{18,19,47,54,55,57,58)}에 의하여 憂思慮 勞傷心脾 健忘 怔忡, 不眠 發熱 食少 盜汗 등에 운용되어 왔으며, 黃²³⁾은 方藥合編 溫膽湯條에서 心膽虛怯 夢寐不祥 虛煩不眠한 것을 치료한다고 하고, 血虛한 경우에는 歸脾湯과 합하

여 치료하라 하였다. 한편 不眠과 驚悸, 怔忡, 健忘에 대한 원인을 心氣不足^{47,48)}, 思慮過度^{19,46,47,51,56)}, 心血不足^{50,51)}, 心膽虛怯⁵¹⁾, 心脾所傷^{19,46,47,51)}이라 하였고, 그 치료는 補血安神⁴⁸⁾, 益心養血, 寧心壯膽⁵¹⁾, 養心益脾, 補脾養血⁵¹⁾하여야 한다고 하였다. 한편 王⁵³⁾은 驚悸, 怔忡, 健忘, 不眠 등은 일종의 신경계통의 질환으로 七情所傷으로 인하여 발생하며 신경쇠약 증후와 병행하여 발생한다고 하여 寧心溫膽 補血安神 益脾의 法으로 치료한다고 하였다.

溫膽湯과 歸脾湯의 구성약물에 대한 효능을 보면, 溫膽湯에서 半夏, 陳皮, 生薑은 導痰 止嘔 溫膽하고, 枳實은 破滯시키며, 茯苓은 滲濕하며, 甘草는 和中和, 竹茹는 胃土의 鬱痰을 開하는 효능이 있어, 膽虛로 인하여 발생한 증상을 치료한다^{14,15,45,49,52)}. 歸脾湯에서 人蔘, 白朮, 黃耆, 甘草는 補脾 益氣 和中和하고, 遠志, 酸棗仁, 龍眼肉은 補心 養血 安神하고, 當歸는 滋陰 養血하며, 木香은 理氣 醒脾하며, 茯苓은 寧心하여 健脾 益氣하고 補血 養心시키는 작용을 한다^{14,15,45,49,52)}. 또한 膽虛는 鬱結된 情志로 말미암아 氣가 鬱滯되어 발생한다고 하고, 心은 血을 主하고 脾는 血을 藏하므로 결국 心脾兩虛는 血虛한 경우를 말하는 것이다⁶⁾. 駱和生¹³⁾은 한약에 대하여 각종 알레르기 반응에 작용하고, 면역를 촉진 및 억제시키며, 또한 시상하부-뇌하수체-부신피질 축에 작용하여 면역반응을 조절한다고 하였다. 또 本處方의 면역적인 효능에 관하여서는 黃耆, 人蔘, 茯苓, 白朮, 大棗 등은 세포성면역과 체액성면역을 촉진시킨다고 하고, 枳實은 항과민반응이 있다고 하였다.

따라서 心膽虛怯, 思慮過度, 心血不足 등으로 발생한 심인성질환 및 스트레스 등의 질환에 응용되는 歸脾溫膽湯의 스트레스 효과를 규명하기 위하여 혈장중의 catecholamine과 체중의 변화와 면역반응을 지표로 하여 있는 것으로 사려되어 본 실험을 하였다.

혈장 norepinephrine의 함량을 측정한 결과 실험군은 556.4±22.8 pg/ml로 대조군에 비하여 14.6%가 감소하여 통계학적으로 유의성(P<0.02)있는 증가의 억제를 나타내었고, 혈장 epinephrine의 함량을 측정한 결과 실험군은 178.6±9.6pg/ml로 대조군에 비하여 19.0%가 감소하여 통계학적으로 유의성(P<0.02)있는 증가의 억제를 나타내어, 歸脾溫膽湯이 항스트레스 효과가 있

는 것으로 사려된다. 혈장 dopamine의 함량을 측정한 결과, 실험군은 421.5±25.5pg/ml로 대조군에 비하여 12.8%가 감소하였으나 통계학적으로 유의성은 없었다.

체중의 변화에 대하여서는 대조군이 25.2±1.5g이 감소한 데 비하여 실험군은 17.1±2.2g이 감소하여 대조군에 비하여 통계적으로 유의성(P<0.05)있는 감소의 억제를 나타내어 歸脾溫膽湯이 스트레스를 받은 흰쥐의 체중에도 영향을 주는 것으로 사려된다.

또한 歸脾溫膽湯이 스트레스를 받은 흰쥐의 면역기능에 미치는 영향에 관한 실험에서, 적혈구 응집반응은 실험전, 면역시, 실험4일째, 실험7일째에 정상군이 각각 1:2⁴, 1:2², 1:2⁹, 1:2⁹, 대조군에서는 1:2⁴, 1:2⁷, 1:2⁵, 1:2⁵, 실험군에서는 1:2⁴, 1:2⁵, 1:2⁸, 1:2⁷으로 나타나, 스트레스만을 가한 대조군에서는 항체생성의 생성이 뚜렷하게 감소되었으나, 정상군과 실험군에서는 응집소가의 유효한 차이가 없었다. 이러한 결과는 구속스트레스가 혈중 항체 생산능을 감소시키는 데, 이는 체액성 면역반응을 억제시키며, 또한 실험군에서는 스트레스에 의한 응집소가의 감소가 뚜렷하지 않아, 歸脾溫膽湯이 스트레스에 의한 항체 생산능 감소에 영향을 미침을 알 수 있다. 플라크 형성의 변화에서는 정상군, 실험군, 대조군 모두에서 유의한 차이를 보이지 않아 스트레스 및 歸脾溫膽湯이 비장세포 및 면양적혈구에 대한 면역글로불린의 발현에 영향을 미치지 않음을 알 수 있다. 즉척 종창반응은 24시간에서 정상군, 대조군, 실험군이 각각 49.50±2.42%, 33.15±6.45%, 61.02±5.79%로 나타났고, 48시간에서 각각 58.61±5.54%, 32.21±7.02%, 68.75±8.85%로 나타나 실험군이 정상군이나 대조군에 비해 높았으며, 대조군은 정상군에 비해서도 낮았다. 이는 24시간 및 48시간 반응에서는 스트레스가 DTH 반응에 억제적인 역할을 하며, 歸脾溫膽湯은 DTH 반응을 증강시키는 것으로 보아 스트레스에 억제적인 역할을 한 것으로 사려된다. 또 이 결과가 혈액내 면역세포의 분포변화나 림프구 subset의 변화에 영향을 미치는지 관찰하고자 flow cytometry로 그 분포 및 변화양상을 측정하였더니, flow cytometry상에서는 CD4, CD8 subset의 분포에 변화가 없었고, granulocyte/macrophage에도 정상군, 대조군, 실험군 모두에 별다른 차이가 없었다. 이는 歸脾溫膽湯이 스트레스를 가한 흰쥐에게서

세포성 면역기능을 증강시키지만, 면역세포상의 변화에 기인하는 것이 아니라 T 세포의 활성을 증가시키는 것으로 사려된다.

이상의 실험결과로 보아 스트레스에 대하여 歸脾溫膽湯이 효과적으로 억제작용을 갖고 있는 것이 입증되었으며, 이 효과는 스트레스를 받으면 catecholamine이 방출되고, 이 방출된 catecholamine은 면역반응에 억제적으로 작용하며, 歸脾溫膽湯은 catecholamine의 양을 조절하여 항스트레스 효과가 발현되어 면역반응이 증강되는 것으로 사려된다.

V. 結 論

歸脾溫膽湯의 항 스트레스효과를 규명하기 위하여 구속스트레스를 받은 흰쥐의 혈장중 catecholamine 함량, 체중변화, 적혈구응집반응, 플라크형성의 변화, 즉 척종창반응, flow cytometry 상의 림프구 subset의 분포의 변화를 측정한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 체중의 변화에서는 歸脾溫膽湯을 투여한 실험군에서 대조군보다 유의성 있는 감소억제를 나타내었다.
2. 혈장 norepinephrine 함량은 歸脾溫膽湯을 투여한 실험군에서 대조군보다 유의성 있는 증가억제를 나타내었다.
3. 혈장 epinephrine 함량은 歸脾溫膽湯을 투여한 실험군에서 대조군보다 유의성 있는 증가억제를 나타내었다.
4. 적혈구 응집 반응에서는 스트레스만 받은 대조군에서는 혈청내 항체생성이 감소되었지만, 歸脾溫膽湯을 투여한 실험군에서는 이 감소를 억제하였다.
5. 플라크 형성 시험에서는 대조군과 실험군 모두 별다른 차이를 보이지 않았다.

6. 足趾腫脹 반응중 DTH 반응에서 대조군은 감소하였으나, 歸脾溫膽湯을 투여한 실험군은 정상군보다 증가하였다.

7. Flow cytometry 상 림프구 subset의 분포에 변화가 없었고, gmuocyte와 macrophage에도 정상군, 대조군, 실험군에서 별다른 차이가 없었다.

參 考 文 獻

1. 김구자, 황애란 역 : 생리학, 서울, 고려의학, pp.9-10, 54-57, p.240, 1986.
2. 김기석 : 腦, 서울, 성원사, pp.108-121, 149-153, 1989.
3. 金相孝 : 東醫神經精神科學, 서울, 행림출판사, p.62,79,140,146, pp.258-264, 277-284, 1980.
4. 金完熙 : 韓醫學原論, 서울, 정보사, pp.30-36, 79-97, 288-289, 1982.
5. 金完熙, 金廣中 : 韓醫學의 形成과 體系, 대구, 중문출판사, pp.78-84, 183-200, 1990.
6. 金完熙, 崔達英 : 臟腑辨證論治, 서울, 정보사, p.35, 38-40, 49-62, p.165, 1985.
7. 김우호 : 면역학, 춘천, 강원대학교 출판부, pp.1-8, 1993.
8. 文濬典 외 : 東醫病理學, 서울, 고문사 p.23, 24, 27,29 pp.57-63, 1990.
9. 민병일 역(호시게이코) : 스트레스와 면역, 전파과학사, p.23, pp.56-60, 73-82, 1994.
10. 민현기 : 임상내분비학, 서울, 고려의학, PP.337-345, 1990.
11. 박찬웅, 김승업 : 신경과학, 서울, 민음사, pp.86-88, 97-99, p.358, 1990.
12. 서울대학교 의과대학 : 면역학, 서울, 서울대출판부, pp.1-37, 99-110, p.213, 1993.
13. 안덕균 역(駱和生) : 면역과 한방, 서울, 도서출판 열린책들, pp.1-93, 1992.
14. 이상인 : 本草學, 서울, 의약사, p.51,54,56,58,95, 101,112,125,281,292,344,347,348,354,401, 1975. 15.李

- 尙仁 외2 : 漢藥臨床應用, 서울, 정보사, P.56, 171, 174, 253, 258, 261, 353, 358, 360, 361, 399, 407, 464, 466, 505, 519, 1992.
16. 이연태 역 : 최신번역학, 서울, 집문당, pp.382-384, 1982.
17. 이정수 : 인체생리학, 서울, 경담, pp.3-4, p.10, PP.397-402, 1994.
18. 채인식 외 : 國譯醫方集解, 서울, 대성문화사, pp.217-219, 263-264, 1984.
19. 許俊 : 東醫寶鑑, 서울, 남산당, p.96, 98, 104, 116, 1974.
20. 洪元植 編 : 精校黃帝內經素問, 서울, 동양의학연구원, p.14, 23, 124, 146, 285, 1985.
21. 洪元植 編 : 精校黃帝內經靈樞, 서울, 동양의학연구원, p.159, 1985.
22. 洪元植 : 中國醫學史, 서울, 동양의학연구원, pp.63-79, 1984.
23. 黃度淵 : 方藥合編, 서울, 행림출판사, p.170, 183, 1983.
24. 黃義完 : 心身症, 서울, 행림출판사, pp.17-28, 33-49, p.65, 69, 1985.
25. 黃義完, 金知赫 : 東醫精神醫學, 서울, 현대의학서적사, p.107, 651, 652, 1987.
26. 강병조 : 스트레스와 정신신경면역학, 정신건강연구집 제10집, 한양대학교 정신건강연구소, 1991.
27. 김금순 : 스트레스상황이 면역반응에 미치는 영향에 관한 연구, 대한신심스트레스학회지, 1(1):35-54, 1993.
28. 김두환 : 歸脾溫膽湯의 抗stress에 對한 實驗的 研究, 慶熙韓醫大論文集, 9:523-537, 1986.
29. 김형철, 정대규 : 歸脾湯, 加味溫膽湯, 歸脾溫膽湯의 抗 stress 效能 比較 研究, 東醫神經精神科學會誌, 4(1):99-120, 1993.
30. 문충모 : 스트레스에 關한 文獻的 考察, 東醫神經精神科學會誌, 2(1): 38-50, 1991.
31. 박영민, 김철진, 박광섭, 하대유 : Epinephrine 및 동등자극에 의한 면역반응 변조, 대한면역학회지 10:143, 1988.
32. 백인호 : 스트레스에 따르는 생물학적 반응, 정신건강연구집, 제10집, 한양대학교정신건강연구소, pp.51-64, 1991.
33. 송윤희 : 溫鍼, laser鍼 및 毫鍼이 寒冷刺戟으로 低下된 생쥐의 免疫機能에 미치는 影響, 慶熙大學校大學院, 1992.
34. 양병환 : 스트레스의 개념, 정신건강연구 제10집, 한양대학교 정신건강연구소, pp.1-9, 1991.
35. 조진영 : 歸脾溫膽湯의 抗stress 效果에 關한 實驗的 研究, 東醫神經精神科學會誌, 2(1):51-69, 1991.
36. 하대유, 김용관, 한경임 : 聽覺 스트레스가 면역반응에 미치는 影響, 대한면역학회지, 제7권 제1호 pp.11-25, 1985.
37. 하대유, 박영민, 최태훈, 이정호 : Naloxone에 의한 면역반응 변조, 대한면역학회지 제11권 제 2호 pp.129-145, 1989.
38. 하대유, 백운이 : 단식 및 단수가 마우스의 면역반응에 미치는 影響, 대한면역학회지 11:10, 1989.
39. 하대유, 이용구, 이현구, 이정호 : Steroid hormone 이 체액성 및 세포성 면역반응에 미치는 영향, 대한면역학회지 8:1, 1986.
40. 하대유, 임선영, 이희정 : 초회항원자극을 받은 모체로부터 출산된 신생마우스의 면역학적 기억, 대한면역학회지 8:101, 1986.
41. 하대유, 이현구, 이국재 : 인정장의 실험관 및 생체내 면역반응 억제작용, 대한면역학회지 8:13, 1986.
42. 하대유, 이황호 : 열 및 한냉 stress가 마우스의 면역반응에 미치는 影響, 대한미생물학회지 18:147, 1983.
43. 하대유 : 스트레스와 면역반응 I. 녹십자의보, 12:63, 1984.
44. 하대유 : 스트레스와 면역반응 II. 녹십자의보, 12:101, 1984.
45. 江蘇新醫學院 : 中藥大辭典, 香港, 上海科學技術出版社, p.101, 353, 438, 567, 636, 670, 775, 876, 900, 1028, 1508, 1599, 1735, 2534, 2637, 2036, 1979.
46. 龔廷賢 : 壽世寶元, 臺北, 宏業書局有限公司, pp.303-304, 309-310, 1986.
47. 龔廷賢 : 增補萬病回春, 臺北, 大中國圖書公司, p.229, 232, 1985.

48. 方 廣 : 丹溪心法附餘, 서울, 대성문화사, p.368, 369, 650, 1982.
49. 上海中醫學院, 中草藥學, 香巷, 商務印書館, p.42,222,325,355,323,351, 460,480,511,517,520,524,525, 564,570, 1975.
50. 孫思邈 : 備急千金要方, 서울, 대성문화사, p.217, 1984.
51. 嚴用和 : 重訂嚴氏濟生方, 北京, 人民衛生出版社, p.115, 117, 1980.
52. 汪 昂 : 增補本草備要, 서울, 고문사, p.1,2,3,6,10, 18,38,86,104,110,115,139,144,151, 1984.
53. 王顯明 : 中醫內科辨證學, 北京, 人民衛生出版社, pp.460-467, 470-485, 1984.
54. 吳克潛 : 古今醫方集成, 서울, 한성사, p.1817, 1818, 2206, 1980.
55. 吳儀洛 : 成方切用, 上海, 上海科學技術出版社, p.45,46,167, 1980.
56. 李 梴 : 醫學入門, 서울, 한성사, p.903, 1983.
57. 曹孝忠 : 聖濟總錄, 臺北, 新文豐出版社, p.380, 1978.
58. 陳修園 : 陳修園醫書七十二種, 文光圖書公司, pp.392-393, 1981.
59. 祁松任, 陳壽 : 中醫學與免疫學研究, 中西醫結合雜誌 4(6):381-384, 1984.
60. 孫燕 : 扶正中藥的免疫調節作用, 中西醫結合雜誌, 4(6):368-370, 1984.
61. 傅芳 : 中醫免疫思想成就, 中醫雜誌, 25(11):55, 1984.
62. 田多井吉之介 : 新版ストレス, 大阪, 創元社, 2nd, Ed, p.8,120,188, 1983.
63. 山田陽城 : 漢方藥中の免疫賦活アラヒノカラクタツ, 現代東洋醫學 7(1): 89-95, 1986.
64. 鐵田 敏次 外 6 : BRM(biological response modifiers)と漢方 11(4):1-13, 1987.
65. Cannon, W.B : The wisdom of the body, Newyork, W.W. Norton & Company Inc., pp.19-40, 1963.
66. Cox, T. : Stress, Hongkong, TheMacmillian Press, P.2, 1978.
67. Selye, H. : The stress of lif, Toronto, Longmans Green and Co., pp.1-50, 1958.
68. Besedovsky, H.O., DelRey, A.E. and Sorkin, E. : Immune-neuroendocrine interactions. J. Immunol. (suppl) 135:750s, 1985.
69. Bishopric, N.J., Cohen, H.J. & Letkowitz, R.L. : Beta adrenergic receptors in lymphocyte subpopulations. J. Allergy and Clinical Immunology, 65:29-33, 1980.
70. Blalock, J.E., Harbour-McMenamin, D. and Smith, E.M. : Peptide hormones shared by the neuroendocrine and immunologic systems. J. Immunol.(suppl) 135:858s, 1985.
71. Blalock, J.E. and Smith, E.M. : A complete regulatory loop between the immune and neuroendocrine systems, Federation Proc., 44:108, 1985.
72. Blecha, F.B., Kelly, K.W. and Satterlee, D.G. : Adrenal involvement in the expression of delayed-type hypersensitivity to SRBC and contact sensitivity to DNCB in stressed mice. Proc. Exp. Biol. Med., 1691:247, 1982.
73. Braylan RC : Attributes and applications of flow cytometry. Annals of clinical and laboratory science, 13:379-384, 1983.
74. Chul Kim, Hyun Choi, Jong Kyu Kim, Myung Suk Kim, Hyong Jin Park, Byung Tae Ahn & Sook Hee Kang : Influence of hipocampectomy on gastric ulcer in rats, Brain Reseach, 109, 245-254, 1976.
75. Claman, H.N. : Corticosteroids and lymphoid cells. New England J. of Medicine, 287:388-397, 1972.
76. Coon JS, Landy AL and Weinstein RS : Biology of Disease: Advances in flow cytometry for diagnostic pathology. Laboratory Investigation 57:453-479, 1987.
77. Cunningham AJ and Szenberg A : Further improvements in the plaque technique for

- detecting single antibody forming cells. *Immunology* 14:599-600, 1968.
78. Elmadjian, F., Hope, J.M. and Lamson E.T. : Excretion of epinephrine and norepinephrine in various emotional states, *J. Clin. Endocrinol.*, 17:608, 1957.
79. Eriksson BM and Persson BA : Determination of catecholamines in rat heart tissue and plasma samples by liquid chromatography with electrochemical detection. *J. Chromatogr.* 228:143-154, 1982.
80. Floch, H. and Waskman, B.H. : The splenic suppressor cell. 1. Activity of thymus-dependent adherent cells : Changes with age and stress. *J. Immunol.* 113:127, 1974.
81. Frankenheuser : Behavior and circulation catecholamines, *Brain Res.*, 31:241, 1971.
82. Fujiwara R and Orita K : The enhancement of the immune response by pain stimulation in mice. I. The enhancement effect on PFC production via sympathetic nervous system in vivo and in vitro, *J. Immunol.* 138:3699, 1987.
83. Gronowicz E, Coutinho A and Melchers F : A plaque assay for all cells secreting Ig. of a given type or class. *Eur. J. Immunol.* 6:588-590, 1976.
84. Harden JW, Hadden EM, Meetz G, Good RA, Haddox MK and Goldberg ND : Cyclic GMP in cholinergic and mitogenic modulation of lymphocyte metabolism and Proliferation. *Fer. Proc.* 32:1022, 1973.
85. Ha TY, Reed ND and Crowle PK : immune response potential of mast cell deficient W/W^v mice. *Int. Allergy Appl. Immunol.* 80:85, 1986.
86. Ha TY and Waksman BH : Role of the thymus in tolerance. X. "Suppressor" activity of antigen-stimulated rat thymocytes transferred normal recipients. *J. Immunol.*, 110:1290, 1973.
87. Jensen, M.M. and Rasmussen, A.F. : stress and susceptibility to viral infections II. Sound stress and susceptibility to vesicular stomatitis virus. *J. Immunol.*, 90:21, 1963.
88. Jerne NK and Nordin AA : Plaque formation in agar by single antibody producing cells. *Science*, 140:405-408, 1963.
89. Marti O., Gavalda A., Jolin T., Armario A. : Effect of regularity of exposure to chronic immobilization stress on the circadian pattern of pituitary adrenal hormones, growth hormone and thyroid stimulating hormone in the adult male rat, *Psychoneuroendocrinology*, 18(1):67-77, 1993.
90. Monjian, A.A. & Collector, M.I. : Stress-induced modulation of the immune response, *Science*, 196:307-308, 1977.
91. Nomura, S., Watanebe, M., Ukei, N., and nakazawa, T. : Stress and β -adrenergic receptor binding in the rats brain, *Brain Res.*, 224:199-203, 1981.
92. Plotnikoff, N.P., Murgio, A.J., Miller, G.C., Corder, C.N. and Faith, R.E. : Enkephalin : immunomodulators. *Federation Proc.* 44:118, 1985.
93. Rey, A. del Rey, Besedovsky. H. and Sorkin, E. : Endogenous blood levels of corticosterone control the immunologic cell mass and B cell activity in mice. *J. Immunol.*, 90:17, 1963.
94. Riley, V. : Psychoneuroendocrine influences on immunocompetence and neoplasia. *Science*, 212:1100, 1981.
95. Selye, H. : The alarm reaction. *Canad. Med. Ass. J.*, 34:706-713, 1936.
96. Selye, H. : Syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature*, 138:32, 1936.
97. Shavit, Y., Termann, G.W., Martin, F.C., Lewis, J.W., Liebeskind, J.C. and Gale, R.P. : Stress, opioid peptides, the immune system and cancer. *J. Immunol. (suppl)* 135:834s, 1985.
98. Smith, E.M., Harbour-McMenamin, D. and Blalock, J.E. : Lymphocyte production of endorphins and

- endorphin-mediated immunoregulatory activity. J. Immunol.(suppl) 135:779s, 1985.
99. Smith, E.M., Meyer, W.J. and Blalock, J.E. : Virus-induced corticosterone in hypophysectomized mice: a possible lymphoid adrenal axis. Science, 218:1311, 1982.
- 100.Solomon, G.F., Amkraut, A.A. and Kasper, P. : Immunity, emotions and stress with specialreference to the mechanisms of stress effects on the immune systems, Psychotherapy and psychosomatics, 23:209, 1984.
- 101.Stein, H., Schivai, R.C. and Comerino, M. : Influence of brain and behavior on the immune system. Science, 191:435, 1976.
- 102.Stone, E.A. and Platt, J.E. :Brain adrenergic receptor and resitance to stress, Brain Res., 237:405-414, 1982.
- 103.Tanaka, T., Yokoo, H., Mizoguchi, K., Yoshida, M., Tsuda, A. and Tanaka, M. : Noradrenaline Release in the rat amygdala is increased(?) by stress:studies with intracerebral microdialysis, Brain Res., 544:174-176, 1991.
- 104.Torda, TY., Yamaguchi, I., Hirata, F., Kopin, I.J. and Axelord, J. : Mepacrine treatment prevents immobilization induced desensitization of beta-adrenergic receptors in rat hypothalamus and brainstem, Brain Res., 205:441-444, 1981.
- 105.Udelman, H.D. and Udelman, D.L. : Current explorations in psychimmunology. Am. J. Psychotherapy, 37:210, 1983.
- 106.Waksman, B.H. : Neuroimmunomodulation of homeostasis and host defense. J. Immunol.(suppl), 135:862s, 1985.
- 107.Yui Y, Fugita T, Yamamoto T, Itokawa Y, and Kawai C : Liquid chromatographic determination of norepinephrine and in human plasma. Clin. Chem. 26:194-196, 1980.

=ABSTRACT=

The Effect of Guibiondamtang on Immune Response and in Concentration of Catecholamine in Immobilization Stressed Rats

Jin-Young Jo, Wei Wan Whang
Dwpt. of Oriental Neuropsychiatry
Kyung Hee University

In order to investigate the Anti-stress effect of Guibiondamtang in the immobilization stressed rats, the level of serum catecholamine, the change of body weight, the humoral and cellular immune response were studied.

The results were as follows:

1. The decrease of the body weight was significantly inhibited in test group for Guibiondamtang, comparing to the control group.
2. The increase of the level of serum norepinephrine was significantly inhibited in test group, comparing to the control group..
3. The increase of the level of serum epinephrine was significantly inhibited in test group, comparing to the control group..
4. In the hemagglutination titer, the control group was decreased on the serum antibody titer but test group was inhibitory effect on the decrease of sereum antibody titer.
5. In the plaque formation test, the control and test group were not shown significant differences.

6. In the foot pad swelling respopnse, the control group was decreased on DTH response but test group was increased comparing to the normal group.
7. There was no change on the distribution of lymphocyte subset(CD4, CD8), gmuloocyte and macrophage analyzed by flow cytometry.