

四物湯이 老化白鼠 腦組織의 生化學的 變化에 미치는 影響

圓光大學校 韓醫學科 大學院 內科學教室

朴鍾雲·李基商·文炳淳

I. 緒論

四物湯은宋代 陳¹⁾의《太平惠民和劑局方》에 “調益營衛 治衝任虛損 月水不調…”라고 최초로 수록된 이래, 歷代醫家에 의해 血虛證에 대한 補血과 調經의 基本方劑로 사용되어 왔다²⁻¹⁰⁾.

血은 精·氣·神과 더불어 인체의 생명현상을 구성하는 기본요소이며, 血의 생성에 대하여 《靈樞·決氣篇》¹¹⁾에서는 “中焦受氣 取汁 變化而赤 是爲血”이라 하여 水穀의 精微로움에서 化生된다 하였고, 전신을 순행하면서 안으로는 五臟六腑에 밖으로는 皮肉筋骨에 이르러 전신에 영양을 공급함으로써 인체의 정상적인 생리기능 활동을 유지시키는 작용을 한다¹²⁻¹³⁾.

血虛證은 체내의 血이 부족하거나 인체의 어느 부위의 濡養機能이 감퇴되어 나타나는 병리변화로서 血虛하게 되면 각 장부와 기관들의 기능도 감퇴되고 이로 인해 視力低下, 行步困難, 掌握不能, 筋骨不強, 關節不利 등의 병증이 나타나게 된다. 또한 血은 정신활동의 물질적 기초가 되어 氣血이 충분하면 정신상태가 명석해지므로 정신활동과 밀접한 관계가 있으며, 血의 充盈여부가 神志변화에 직접적인 영향을 미친다¹⁴⁾.

서양의학에서는 뇌의 퇴행성 변화를 뇌의 기질적 변성과 각종 신경전달물질의 감소 등 생화학적 변화로 인하여 일어나는 것으로 인식하고 있는데¹⁵⁻¹⁹⁾, 노인은 생리기능이 쇠퇴하

여 虛證이 많고, 氣血虧虛, 腎精不足, 陰陽失調, 營衛不和, 臟腑虛弱 등의 특징을 가지며, 특히 나이가 많아지면 生化之源이 부족하므로 血虛를 야기한다고 하여, 노화와 血虛가 밀접한 관계가 있음을 알 수 있다²⁰⁻²¹⁾.

四物湯은 熟地黃, 當歸, 白芍藥, 川芎의 四種藥物로 구성되어 있으며²²⁻²⁹⁾, 補血調血과 養血疏肝의 효능으로 血虛로 인한 뇌의 퇴행성 질환에 활용할 수 있을 것으로 사려된다.

四物湯에 대한 실험연구는 rat의 성장, 조혈 효과, 혈압강하, 체중증가 및 면역기능에 미치는 영향에 관한 연구³⁰⁻³⁵⁾가 보고되고 있으나, 뇌의 생화학적 변화에 미치는 영향에 대한 보고는 아직 접하지 못하였다.

이에 저자는 血虛의 要藥이며 血病의 通治方으로 활용되는 四物湯이 뇌의 퇴행성변화에 따른 뇌조직의 생화학적 변화에 미치는 영향을 알아보기 위하여 노화백서에 여러 농도의 四物湯 추출액을 투여하여 noradrenaline, dopamine 등의 catecholamines와 5-hydroxytryptamine, amino acids, malondialdehyde, free radical scavenging 활성도를 관찰한 바 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

1. 材料

1) 動物

본 연구에 사용된 동물은 원광대학교 한의과대학 동물사육실에서 분리 사육된 24개월 이상된 male Wistar rat를 노화백서로 선정하여 사용하였다. 실험기간 동안 물과 배합사료는 자유롭게 먹을 수 있도록 하였으며, 12시간 간격으로 명암을 조절하고, 21-23℃ 온도와 45% 내외의 일정한 습도를 유지하여 사육하고 일주일 이상 실험실 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

2) 藥材

본 실험에 사용한 四物湯의 처방내용은 《太平惠民和劑局方》¹⁾에 의거하였으며, 약재는 원광대학교 부속익산한방병원에서 구입한 후 엄선하여 사용하였고, 1첩의 내용과 분량은 다음과 같다.

四物湯의 구성

한약명	생약명	중량
熟地黃	Rehmanniae Radix (Rehmannia glutinosa Liboschitz)	12 g
當歸	Angelicae gigantis Radix (Angelica gigas Nakai)	12 g
白芍藥	Paeoniae Radix (Paeonia lactiflora Pall)	8 g
川芎	Cnidii Rhizoma (Cnidium officinale Makino)	6 g
총량		38 g

2. 實驗方法

1) 檢液의 調劑

四物湯 5첩 분량인 190g을 증류수 3,000 ml와 함께 원저플라스크에 넣고 냉각기를 부착하여 2시간동안 전열기로 전탕한 후 3,000rpm에서 20분간 원심분리하여 上淸液을 취한 다음, 여과지로 여과한 여액을 감압회전증발기를 이용하여 감압농축한 후 동결건조기에서 24시

간 동결건조하여 건조엑기스 27.4g을 제조하였다. 이 건조엑기스를 증류수로 재조정하여 사용하였으며, 시료를 세포에 투여하기 전에는 1.2, 0.8, 0.45, 0.22 (μm) pore size의 micro filter(Milipore)를 이용하여 여과멸균하였다.

2) Catecholamines와 5-hydroxytryptamine의 測定

① 동물과 시료의 투여 : 24개월된 雄性的 Wistar rat를 노화백서로 선정하여 일정한 온도와 습도가 유지되고 12시간 간격으로 명암이 조절되는 실험실에서 물과 사료만을 자유롭게 먹게 하면서 사육한 대조군과 여러 농도의 四物湯 추출액을 함께 투여한 실험군으로 나누어 실험을 실시하였다. 四物湯 추출액은 3개월동안 물에 희석하여 투여하였다.

② 뇌조직의 해부 및 절개 : 시료의 투여가 끝난 동물을 cage에서 꺼낸 즉시 경추탈구법에 의하여 처치하고, 뇌조직을 분리하여 액체 질소에 동결한 후 -80℃의 defreezer에 보관하여 사용하였다. 뇌조직을 절개하기 3시간 전에 -15℃의 cold box에 보관하여 절개가 쉽고 일정하게 할 수 있도록 한 후 -10℃가 유지되는 cryomicrotome 안에서 뇌조직을 절개하였다. 뇌조직을 500 μm의 두께로 관상봉합선상으로 박절하였다. 성공적으로 절개한 박편을 미리 냉동보관한 내부직경이 3-5 mm되는 needle을 사용하여 Stevens 등의 방법으로 cortex, striatum, hippocampus, hypothalamus, mid-brain, ponsmedulla oblongata와 cerebellum 등을 구분하여 조직을 취하였다. 조직표본은 다시 air-tight plastic tubes에 넣어 -80℃에 보관하였다가 2개월 안에 사용하였다.

③ Catecholamines와 5-hydroxytryptamine의 분석 : noradrenaline(NA), 3,4-dihydroxyphenylethyl amine(dopamine, DA), 5-hydroxytryptamine (serotonin, 5-HT) 등을 high performance liquid chromatography(HPLC)법⁵³⁾에 의하여 측정하였다. 즉 뇌조직을 0.4 M HClO₄에 균질화해서 원심분리하고, 上淸液을

취한 후 이것을 0.4M K₂CO₃를 사용하여 pH 6.5-6.8로 조정하여 원심분리하고, amberlite column에 걸러 분획을 얻은 후 HPLC법으로 분석한다(Fig.1).

3) Amino acid의 測定

동물과 시료의 투여, 뇌조직의 해부 및 절개는 상기의 monoamines 측정시의 방법⁵³⁾과 동일하게 시행하였으며, 뇌조직의 amino acids의 측정은 다음과 같이 시행하였다. 각각의 뇌조

직을 1%의 picric acid에 넣고 조직을 균질화하여 3,000rpm에서 10분동안 원심분리하고 上清液을 취한다. 上清液의 picric acid는 Dowex 2×8에 흡수시키고 남은 용액을 증발시켜 시료를 건조시킨다. 건조시킨 시료는 0.01M HCl(pH 2.2)에 용해시킨다. 용해시킨 용액을 amino acid analyzer로 amino acid의 함량을 분석하여 몰만을 투여한 대조군과 四物湯 추출액을 1, 5, 10(%) 투여한 실험군과의 비교수치를 백분율로 표시하였다.

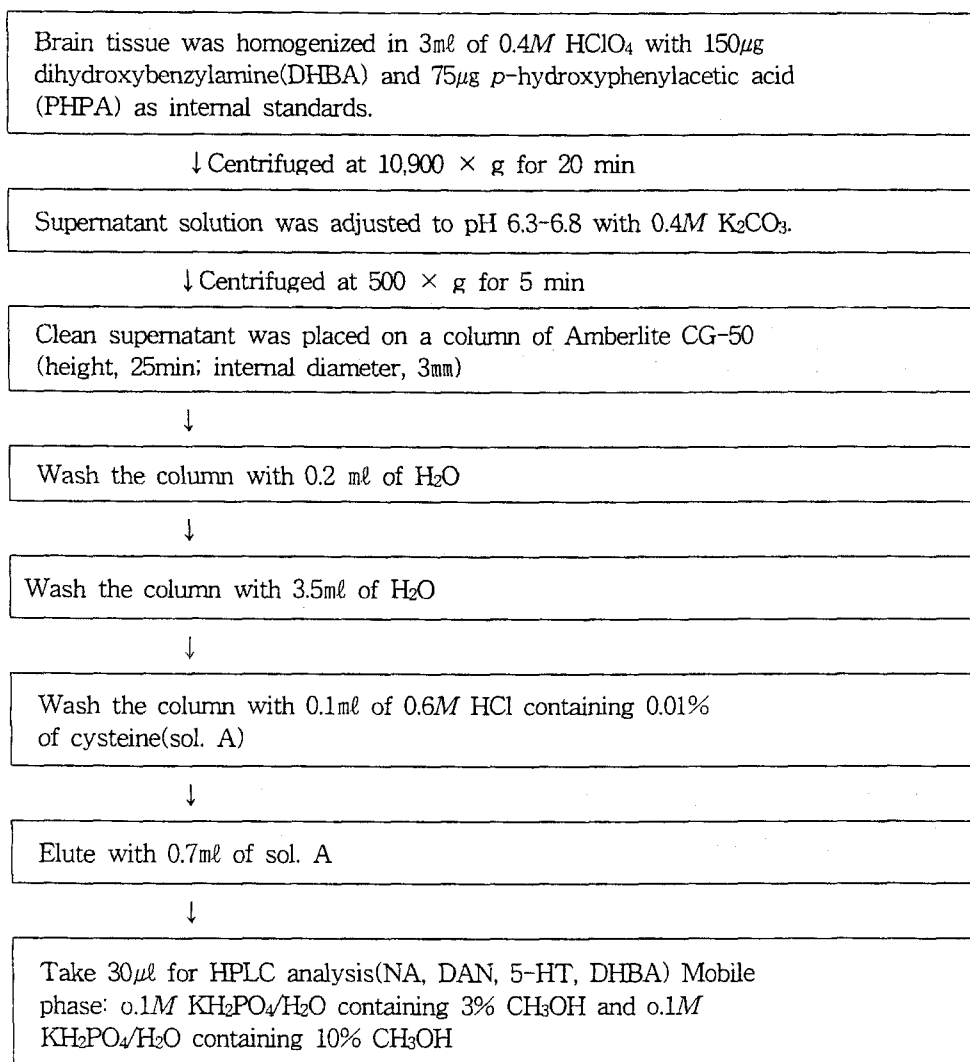


Fig. 1. Measurement procedures

4) In vitro에서 Malondialdehyde(MDA)와 free radical scavenging activity의 測定

전처치를 하지 않은 24개월 된 雄性的 Wistar rats를 경추탈구법으로 처치한 후 즉시 뇌조직을 분리하고 뇌조직의 균질액을 2ml 준비하여 37°C에서 30분간 四物湯 추출액 및 tocoperol 등의 대조약물과 함께 incubation하였다. 20 μ l의 ethanol에 용해시킨 약물과 함께 incubation 한 시료를 Okawa 등⁵⁴⁾과 Will's⁵⁵⁾의 방법에 준하여 측정하였다.

四物湯 추출액으로 처리한 뇌조직에서의 free radical scavenging activity의 측정은 안정된 자유기인 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH)을 이용한 Blois 등⁵⁶⁾의 분석 시스템을 응용하였다. 100 μ M의 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl(DPPH) ethanol 용액은 violet 색을 띄고 α -tocopherol과 같은 자유기 청소물질에 의하여 탈색된다. 이 용액의 517nm에서 흡광도는 free radical scavenging activity를 나타낸다.

5) MDA의 測定

동물과 시료의 투여, 뇌조직의 해부 및 절개는 상기의 monoamines 측정시의 방법⁵³⁾과 동일하게 시행하였으며, 채취한 뇌조직의 MDA는 Okawa 등⁵⁴⁾과 Will's⁵⁵⁾의 방법에 준하여 측정하였다.

즉, 과산화지질이 산화하여 발생한 카르보닐기인 MDA가 TBA와 축합반응을 나타내는데, 이것을 부탄올로 추출하여 比色정량하는 것으로 0.15ml의 뇌조직 균질액에 2%의 Na₂WO₄를 포함하는 0.1M의 H₂SO₄를 0.5ml 가하여 반응을 중단시킨다. 0.4ml의 50 μ M의 deferoxamine을 0.4ml 가하여 추가적인 TBA 반응물질 생성을 방지한다. thiobarbituric acid를 최종농도가 0.67%가 되도록 가하여 시료를 0.05%의 butylated hydroxytoluene의 존재하에 30분동안 煮沸한 후 시료를 냉각하여 원심분리하고 上淸液을 532 nm에서 흡광도를 측정하였다.

6) 統計處理

실험결과와 통계처리는 Mac Stat View TM+512를 이용하여 unpaired t-test에 준하여 처리하였고, 실험치의 표현은 Mean \pm SE 또는 Mean \pm SD로 하였으며, p-value가 최대치 0.05(p<0.05)이하인 경우를 유의한 것으로 판정하였다.

III. 實驗成績

1. Catecholamines와 5-hydroxytryptamine의 變化

四物湯 추출액의 5% 수용액을 투여한 군(SMT-5)에서 뇌조직 중 hippocampus에서는 대조군이 0.46 \pm 0.06 μ g/g인데 비하여 0.81 \pm 0.11 μ g/g으로 유의성있게 noradrenaline을 증가시키는 결과를 나타냈다. 10% 수용액 투여군(SMT-10)에서는 뇌조직 중 cortex에서 대조군이 0.45 \pm 0.07 μ g/g인데 비하여 0.68 \pm 0.07 μ g/g로 유의성있게 noradrenaline을 증가시켰으며, striatum에서는 대조군이 0.54 \pm 0.07 μ g/g인데 비하여 0.75 \pm 0.10 μ g/g으로 유의성있게 noradrenaline을 증가시켰고, hippocampus에서는 대조군이 0.46 \pm 0.06 μ g/g인데 비하여 0.85 \pm 0.11 μ g/g로, hypothalamus에서는 대조군이 1.55 \pm 0.10 μ g/g인데 비하여 2.15 \pm 0.12 μ g/g로 모두 유의성있게 noradrenaline을 증가시키는 결과를 보였다. 다른 뇌조직에서는 四物湯 추출액을 투여한 군에서 대체로 noradrenaline이 증가하는 결과를 보였지만 유의성은 없었다(Table I).

노화백서의 뇌조직에서 dopamine은 뇌의 거의 모든 조직에서 크게 변화하지 않았으나, 10% 수용액 투여군(SMT-10)에서는 뇌조직 중 hypothalamus에서 대조군이 0.35 \pm 0.04 μ g/g인데 비하여 0.48 \pm 0.05 μ g/g로 유의성있는 증가를 보였다(Table II). 그리고 5-hydro-

xytryptamine은 10% 수용액 투여군(SMT-10)에서 뇌조직중 hypothalamus에서는 대조군이 $1.31 \pm 0.12 \mu\text{g/g}$ 인데 비하여 $1.07 \pm 0.08 \mu\text{g/g}$ 로 유의성있게 억제되는 양상을 보였으며, pons-medulla oblongata와 cerebellum에서는 대조군이 각각 $0.51 \pm 0.05 \mu\text{g/g}$ 과 $0.34 \pm 0.03 \mu\text{g/g}$ 인데 비하여 $0.68 \pm 0.06 \mu\text{g/g}$ 과 $0.39 \pm 0.05 \mu\text{g/g}$ 로 유의성있게 증가하는 결과를 보였다(Table III).

Table I. Levels of Noradrenaline in Various Parts of the Brains of 24 Months Old Male Wistar Rats Treated with the Extract of *Samultang*(SMT) for 3 Months

Brain Tissue	Noradrenaline Level($\mu\text{g/g}$ tissue wet weight)			
	CONT	SMT-1	SMT-5	SMT-10
Cortex	0.45 ± 0.07	0.49 ± 0.07	0.54 ± 0.08	$0.68 \pm 0.07^*$
Striatum	0.54 ± 0.07	0.56 ± 0.09	0.67 ± 0.09	$0.75 \pm 0.10^*$
Hippocampus	0.46 ± 0.06	0.56 ± 0.08	$0.81 \pm 0.08^*$	$0.85 \pm 0.11^*$
Hypothalamus	1.55 ± 0.10	1.73 ± 0.12	1.97 ± 0.13	$2.15 \pm 0.12^{**}$
Midbrain	0.92 ± 0.09	1.11 ± 0.09	1.22 ± 0.11	1.16 ± 0.13
Pons-medulla oblongata	0.88 ± 0.08	0.96 ± 0.11	1.08 ± 0.12	1.15 ± 0.14
Cerebellum	0.44 ± 0.06	0.46 ± 0.07	0.48 ± 0.07	0.49 ± 0.08

The experimental animals were divided into 4 groups. Control group received only food and water. SMT-1 group was orally treated with a 1% aqueous solution of *Samultang* water extract for 3 months. SMT-5 group was orally treated with a 5% aqueous solution of *Samultang* water extract for 3 months. SMT-10 group was orally treated with a 10% aqueous solution of *Samultang* water extract for 3 months. The number of experimental animal in each group is 9. Values represent mean \pm SD. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

Table II. Levels of Dopamine in Various Parts of the Brains of 24 Months Old Male Wistar Rats Treated with the Extract of *Samultang*(SMT) for 3 Months

Brain Tissue	Dopamine Level($\mu\text{g/g}$ tissue wet weight)			
	CONT	SMT-1	SMT-5	SMT-10
Cortex	0.62 ± 0.07	0.65 ± 0.12	0.71 ± 0.09	0.73 ± 0.11
Striatum	9.41 ± 0.37	10.16 ± 0.69	10.48 ± 0.73	10.82 ± 0.73
Hippocampus	0.27 ± 0.04	0.29 ± 0.04	0.34 ± 0.04	0.36 ± 0.04
Hypothalamus	0.35 ± 0.04	0.38 ± 0.05	0.43 ± 0.05	$0.48 \pm 0.05^*$
Midbrain	0.56 ± 0.06	0.58 ± 0.06	0.59 ± 0.06	0.61 ± 0.08
Pons-medulla oblongata	0.29 ± 0.04	0.32 ± 0.04	0.35 ± 0.03	0.36 ± 0.05
Cerebellum	0.18 ± 0.02	0.18 ± 0.03	0.19 ± 0.03	0.22 ± 0.03

The experimental animals were divided into 4 groups. Control group received only food and water. SMT-1 group was orally treated with a 1% aqueous solution of *Samultang*(SMT) water extract for 3 months. SMT-5 group was orally treated with a 5% aqueous solution of *Samultang*(SMT) water extract for 3 months. SMT-10 group was orally treated with a 10% aqueous solution of *Samultang*(SMT) water extract for 3 months. The number of experimental animal in each group is 9. Values represent mean \pm SD. *: $p < 0.05$

Table III. Levels of 5-Hydroxytryptamine in Various Parts of the Brains of 24 Months Old Male Wistar Rats Treated with the Extract of *Samultang*(SMT) for 3 Months

Brain Tissue	5-hydroxytryptamine Level($\mu\text{g/g}$ tissue wet weight)			
	CONT	SMT-1	SMT-5	SMT-10
Cortex	0.44 \pm 0.05	0.46 \pm 0.05	0.50 \pm 0.06	0.53 \pm 0.06
Striatum	0.53 \pm 0.06	0.55 \pm 0.07	0.58 \pm 0.07	0.59 \pm 0.07
Hippocampus	0.54 \pm 0.05	0.57 \pm 0.06	0.54 \pm 0.05	0.53 \pm 0.06
Hypothalamus	1.31 \pm 0.12	1.28 \pm 0.13	1.16 \pm 0.11	1.07 \pm 0.08
Midbrain	0.76 \pm 0.08	0.78 \pm 0.09	0.74 \pm 0.08	0.75 \pm 0.08
Pons-medulla oblongata	0.51 \pm 0.05	0.55 \pm 0.06	0.61 \pm 0.05	0.68 \pm 0.06
Cerebellum	0.34 \pm 0.03	0.35 \pm 0.04	0.36 \pm 0.04	0.39 \pm 0.05

The experimental animals were divided into 4 groups. Control group received only food and water. SMT-1 group was orally treated with a 1% aqueous solution of *Samultang*(SMT) water extract for 3 months. SMT-5 group was orally treated with a 5% aqueous solution of *Samultang*(SMT) water extract for 3 months. SMT-10 group was orally treated with a 10% aqueous solution of *Samultang*(SMT) water extract for 3 months. The number of experimental animal in each group is 9. Values represent mean \pm SD. * p<0.05

2. Amino acid의 變化

지금까지 노화백서의 뇌조직에서의 amino acid level에 대한 보고는 거의 없었으나 최근 노화된 백서의 뇌에서의 amino acid level은 성인백서의 뇌에서 보다 약간 낮아진다는 보고⁵³⁾가 있다. 뇌조직 중 cortex에서 γ -amino-butyric acid, GABA, glutamine level은 성인 백서에서 보다 노화백서에서 유의성있게 높게 나타난 반면, cerebellum에서는 glutamine level은 높고, alanine level은 낮게 나타났다.

四物湯 추출액의 투여는 6개월 된 백서의 뇌조직 피질에서 taurine은 5% 농도의 四物湯 추출액을 투여할 때 대조군에 비하여 118.3 \pm 1.9(%)로 유의성있게 증가하였고, aspartate는 5, 10% 농도의 四物湯 추출액을 투여할 때 대조군에 비하여 각각 123.2 \pm 2.1(%), 126.2 \pm 2.8(%)로 유의성있게 증가하였으며, alanine는 5, 10% 농도의 四物湯 추출액을 투여할 때 대조군에 비하여 각각 128.1 \pm 3.4(%), 132.7 \pm 4.2(%)로, threonine은 1, 5% 농도의 四物湯

추출액을 투여할 때 대조군에 비하여 각각 113.2 \pm 3.1(%), 121.8 \pm 3.1(%)로, serine은 1, 5, 10% 농도의 四物湯 추출액을 투여할 때 대조군에 비하여 각각 110.8 \pm 2.6(%), 129.1 \pm 2.8(%), 137.9 \pm 3.6(%)으로 유의성 있게 증가하는 결과를 보였다. 24개월된 노화백서에서는 glutamine는 5% 농도의 四物湯 추출액을 투여할 때 119.5 \pm 2.9(%)로 유의성있게 증가하였고, aspartate는 5, 10% 농도의 四物湯 추출액을 투여할 때 각각 121.3 \pm 4.5(%), 127.8 \pm 4.55(%)로 유의성있게 증가하였으며, glycine은 5, 10% 농도의 四物湯 추출액을 투여할 때 각각 126.5 \pm 4.7(%), 132.4 \pm 5.8(%)로, alanine은 5, 10% 농도의 四物湯 추출액을 투여할 때 각각 125.3 \pm 5.1(%), 130.3 \pm 5.5(%)로 유의성있게 증가하였으며, threonine은 5% 농도의 四物湯 추출액을 투여할 때 118.6 \pm 4.3(%)로 유의성있게 증가하였으며, serine은 5, 10% 농도의 四物湯 추출액을 투여할 때 각각 125.2 \pm 3.5(%), 132.4 \pm 3.5(%)로 유의성있게 증가하였다. 다른 amino acids들도 대체로 증가하는 결과를 나

타냈다(Table IV, V).

6개월된 백서에서 뇌조직 중 cerebellum에서는 5% 四物湯 추출액 투여 후 asparate, glycine, serine에서 각각 $120.3 \pm 3.9(\%)$, $124.1 \pm 5.5(\%)$, $118.7 \pm 4.6(\%)$ 로 유의성있게 증가하는 결과를 보였으며, 10% 四物湯 추출액을 투여할 때는 taurine, glycine, alanine, serine에서 각각 $123.5 \pm 4.1(\%)$, $133.9 \pm 4.9(\%)$, $127.7 \pm 4.3(\%)$, $133.5 \pm 4.1(\%)$ 로 유의성있게 증가하는 결과를 보였고, 다른 amino acids들도 대체로 증가하는 결과를 나타냈으나 유의성은 없었다. 24개월된 백서에서의 cerebellum에서는 5% 四物湯 추출액 투여 후 glutamine, glycine에서 각각 $118.2 \pm 3.8(\%)$, $118.3 \pm 4.1(\%)$ 로 유의성있게 증가하는 결과를 보였으며, 10% 四物湯 추출액을 투여할 때는 taurine, glutamine, glycine, alanine, threonine에서 각각 $121.4 \pm 4.2(\%)$, $125.7 \pm 4.1(\%)$, $128.6 \pm 4.6(\%)$, $120.4 \pm 3.1(\%)$, $119.8 \pm 3.9(\%)$ 로 유의성있게 증가하는 결과를 나타냈다. 그밖에 다른 amino acid 등은 대체로 四物湯 추출액을 투여하였을 때 증가하는 경향을 나타냈다(Table VI, VII).

Table IV. Effect of *Samultang* water Extract on Amino Acid Levels in Cortex of Brain Tissue of Adult Male Wistar Rats

Administration Dose Amino Acid	SMT-1	SMT-5	SMT-10
Taurine	102.4 ± 2.8	$118.3 \pm 1.9^*$	121.5 ± 4.4
Glutamate	104.2 ± 3.7	112.1 ± 2.8	116.2 ± 4.8
Glutamine	107.8 ± 5.2	113.7 ± 3.2	121.1 ± 5.2
Asparate	110.1 ± 3.1	$123.2 \pm 2.1^{**}$	$126.2 \pm 2.8^{**}$
Glycine	$113.7 \pm 2.5^*$	$117.6 \pm 2.9^*$	120.8 ± 5.4
Alanine	107.6 ± 1.9	$128.1 \pm 3.4^{**}$	$132.7 \pm 4.2^{**}$
Threonine	$113.2 \pm 3.1^*$	$121.8 \pm 3.1^{**}$	124.1 ± 5.3
Serine	$110.8 \pm 2.6^*$	$129.1 \pm 2.8^{**}$	$137.9 \pm 3.6^{**}$
GABA	107.6 ± 4.2	114.6 ± 3.5	119.5 ± 5.2
Proline	106.2 ± 3.1	112.5 ± 3.2	117.6 ± 3.6
Lysine	104.4 ± 2.7	115.2 ± 4.9	119.4 ± 4.5

SMT-1 : the group treated orally with 1% water solution of SMT extract for 3 months, SMT-5 : the group treated orally with 5% water solution of SMT extract for 3 months, SMT-10 : the group treated orally with 10% water solution of SMT extract for 3 months. Values are expressed as percentages of control levels. The number of experimental animal in each group is 9. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ vs control

Table V. Effect of *Samultang* Water Extract on Amino Acid Levels in Cortex of Brain Tissue of 24 Months Old Male Wistar Rats

Administration Dose Amino Acid	SMT-1	SMT-5	SMT-10
Taurine	107.2 ± 5.1	114.7 ± 3.5	122.1 ± 5.3
Glutamate	105.7 ± 3.5	110.3 ± 3.3	115.9 ± 3.9
Glutamine	106.3 ± 3.6	$119.5 \pm 2.9^*$	120.7 ± 5.1
Asparate	109.8 ± 4.2	$121.3 \pm 4.5^*$	$127.8 \pm 4.5^*$
Glycine	111.5 ± 5.3	$126.5 \pm 4.7^{**}$	$132.4 \pm 5.8^*$
Alanine	113.2 ± 3.7	$125.3 \pm 5.1^{**}$	$130.3 \pm 5.5^*$
Threonine	104.4 ± 2.9	$118.6 \pm 4.3^*$	121.8 ± 4.9
Serine	117.9 ± 4.5	$125.2 \pm 3.5^{**}$	$132.4 \pm 3.5^{**}$
GABA	107.5 ± 3.6	114.5 ± 4.4	117.3 ± 4.7
Proline	106.7 ± 4.3	110.6 ± 5.1	112.1 ± 5.3
Lysine	105.1 ± 3.4	116.4 ± 3.4	116.8 ± 4.9

SMT-1 : the group treated orally with 1% water solution of SMT extract for 3 months, SMT-5 : the group treated orally with 5% water solution of SMT extract for 3 months, SMT-10 : the group treated orally with 10% water solution of SMT extract for 3 months. Values are expressed as percentages of control levels. The number of experimental animal in each group is 9. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ vs control

Table VI. Effect of *Samultang* Water Extract on Amino Acid Levels in Cerebellum of Brain Tissue of Adult Male Wistar Rats

Administration Dose Amino Acid	SMT-1	SMT-5	SMT-10
Taurine	112.5±4.1	116.4±4.2	123.5±4.1*
Glutamate	113.3±4.5	114.9±2.7	116.1±4.4
Glutamine	105.8±5.6	110.3±4.5	121.8±4.5
Asparate	109.3±5.2	120.3±3.9*	122.4±5.3
Glycine	113.1±4.3	124.1±5.5*	133.9±4.9*
Alanine	107.8±4.7	112.8±4.3	127.7±4.3*
Threonine	104.7±4.9	111.3±5.1	117.2±3.6
Serine	106.3±3.5	118.7±4.6*	133.5±4.1**
GABA	106.6±4.6	112.3±5.1	117.7±5.4
Proline	105.3±3.3	111.8±4.3	113.3±4.1
Lysine	106.7±2.4	113.5±4.6	115.4±3.8

SMT-1 : the group treated orally with 1% water solution of SMT extract for 3 months, SMT-5 : the group treated orally with 5% water solution of SMT extract for 3 months, SMT-10 : the group treated orally with 10% water solution of SMT extract for 3 months. Values are expressed as percentages of control levels. The number of experimental animal in each group is 9. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ vs control

Table VII. Effect of *Samultang* Water Extract on Amino Acid Levels in Cerebellum of Brain Tissue of 24 Months Old Male Wistar Rats

Administration Dose Amino Acid	SMT-1	SMT-5	SMT-10
Taurine	108.8±3.2	115.8±3.7	121.4±4.2*
Glutamate	108.1±6.1	112.5±4.3	114.2±3.8
Glutamine	112.5±3.9	118.2±3.8*	125.7±4.1*
Asparate	104.7±4.7	108.7±4.4	116.5±4.8
Glycine	110.9±5.1	118.3±4.1*	128.6±4.6*
Alanine	113.3±5.1	117.5±5.1	120.4±3.1**
Threonine	104.8±4.3	112.4±4.4	119.8±3.9*
Serine	105.1±3.2	109.4±3.7	112.7±3.7
GABA	105.4±2.9	110.7±4.5	110.3±4.1
Proline	113.7±4.1	119.3±5.1	123.1±5.3
Lysine	108.5±3.5	114.6±3.9	119.5±4.2

SMT-1 : the group treated orally with 1%

water solution of SMT extract for 3 months, SMT-5 : the group treated orally with 5% water solution of SMT extract for 3 months, SMT-10 : the group treated orally with 10% water solution of SMT extract for 3 months. Values are expressed as percentages of control levels. The number of experimental animal in each group is 9. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ vs control

3. In vitro에서 Malondialdehyde와 free radical scavenging activity의 變化

노화백서의 forebrain에서 과산화지질 생산에 대한 α -tocopherol, phenitoin, 四物湯 추출액의 억제효과를 본 실험에서, α -tocopherol은 10^{-7} g/ml의 농도에서 과산화지질을 억제하는 효과가 나타나기 시작하여, 10^{-4} g/ml의 농도에서는 대조군의 11%로 과산화지질을 억제하는 효과를 뚜렷하게 관찰할 수 있었다. Phenytoin은 거의 별다른 변화를 보이지 않았으며, 四物湯 추출액은 10^{-5} g/ml의 농도에서 과산화지질을 억제하는 효과가 나타나기 시작하여, 5×10^{-3} g/ml의 농도에서 과산화지질을 억제하는 효과가 뚜렷하게 나타났다. 노화백서의 forebrain에서 free radical scavenging activity는 α -tocopherol의 경우 10^{-5} g/ml의 농도에서부터 자유기를 억제하는 효과가 나타나기 시작하여, 10^{-4} g/ml의 농도에서 free radical을 억제하는 효과가 뚜렷하게 나타났다. 四物湯 추출액은 10^{-4} g/ml의 농도에서부터 free radical을 억제하는 효과를 보이기 시작하여, 10^{-3} g/ml의 농도에서 뚜렷한 억제효과를 관찰할 수 있었다(Fig. 2, 3).

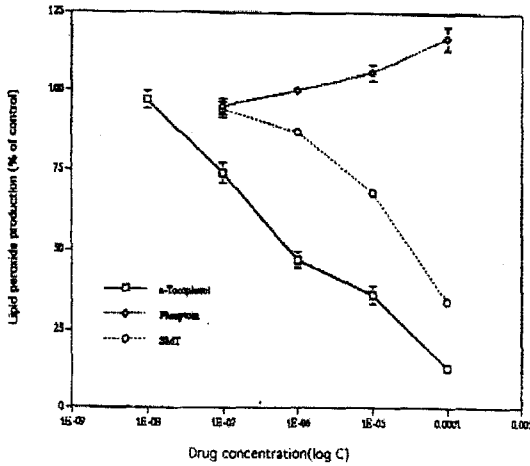


Fig. 2. Effect of SMT Extract and α -Tocopherol and Phenytoin on Lipid Peroxide Production in Forebrain Homogenate of Adult Wistar Rats

Various concentrations of drugs (20 μ l) were added to 2ml of forebrain homogenate in phosphate saline buffer and incubated at 37°C for 3hrs. Each point represents the mean \pm SE in 8 experiments.

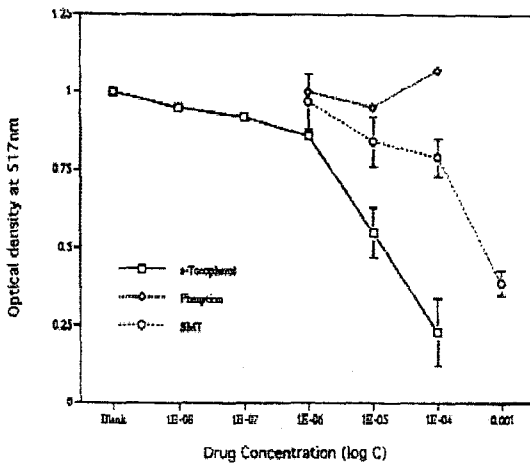


Fig. 3. Free Radical Scavenging Activity of SMT Extract, Phenytoin, and α -Tocopherol in Forebrain Homogenate of Adult Wistar Rats

Various concentrations of drugs in ethanol (300 μ l) were added to 3ml of ethanol DPPH (100 μ M).

Each point represents the mean \pm SE in 6 experiments. SE are smaller than symbol mark.

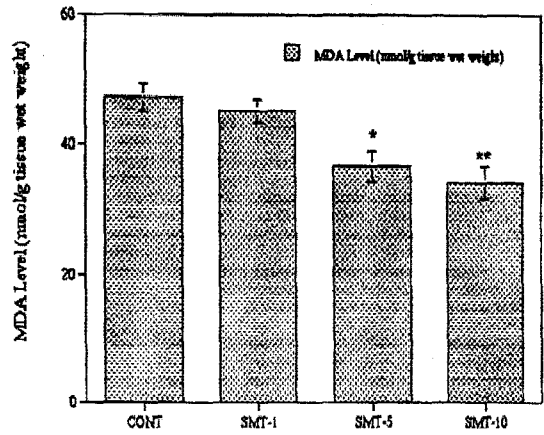


Fig. 4. Influence on Cerebral Levels of MDA in 24 Months Old Rats Treated with SMT Extract

SMT-1 : the group treated orally with 1% water solution of SMT extract for 3 months, SMT-5 : the group treated orally with 5% water solution of SMT extract for 3 months, SMT-10 : the group treated orally with 10% water solution of SMT extract for 3 months. Values are expressed as percentages of control levels. The number of experimental animal in each group is 9. *: p <0.05, **: p <0.01 vs control

4. MDA量的 變化

실험대조군의 MDA는 47.2 \pm 2.1nmol이었으며, 1% 四物湯 추출액 투여군(SMT-1)은 45.1 \pm 1.8nmol로 별다른 변화를 나타내지 않았고, 5% 四物湯 추출액 투여군(SMT-5)은 36.7 \pm 2.3nmol으로 유의한 감소효과를 보였으며, 10% 四物湯 추출액 투여군(SMT-10)에서도 34.2 \pm 2.5nmol로 역시 유의한 MDA量的 감소효과를 보여 24개월된 백서의 뇌조직에서 사물당의 투여가 지질의 과산화를 억제하는 효과를 보여주었다(Fig. 4).

IV. 考察

전세계적으로 노인인구가 급증하고 노인들의 건강문제에 대한 관심이 고조되고 있다. 이와같은 노인인구의 증가는 경제적인 발전에 따른 국민보건과 의료의 질적향상에 의한 결과이지만, 한편으로는 만성질환으로 특징지어지는 노인성 질환의 증가와 의료비 상승이라는 심각한 문제점을 초래하게 되어 국가적 및 사회적으로 점차 중요한 과제가 되지 않을 수 없다³⁵⁾.

노화는 반드시 인생의 후반에 한정된 것이 아니고 성장과 동시에 진행되는 것으로¹⁵⁾, 생리학적인 관점에서 보면 늙는다는 것은 여러 장기계의 homeostatic reserve가 점차적으로 작아지는 것이라 말할 수 있다³⁶⁾.

血은 精·氣·神과 더불어 인체의 생명현상을 구성하는 기본요소이며, 血의 生成은 水穀의 精微로움에서 化生되므로 脾·胃가 자연히 血液化生의 원천이 된다. 이에 관해 《靈樞·決氣篇》¹¹⁾에서 “中焦受氣 取汁變化而赤 是爲血”이라 하여 水穀의 정미로움에서 化生된다 하였고, 《靈樞·營衛生會篇》¹¹⁾에서 “中焦亦並胃中出 上焦之後 此所受氣者 泌糟粕 增津液化其精微 上注于肺脈 內化而爲血 以奉生身 莫貴於此 故獨得行于經隧 命曰營氣”라 하여 血이 脾胃運化에서 來源한 水穀精氣가 營氣와 肺의 作用을 통하여 心에 들어가 적색의 액체로 변화하여 心과 氣의 推動作用에 의해 脈管내를 순행하여 氣와 함께 영양분의 精華로서 臟腑에서 생성하여 脈管내로 순환하면서 생명활동을 유지하는 기본물질의 하나로 보았으며¹²⁻¹³⁾, 《素問·五臟生成篇》³⁹⁾에 “肝受血而能視, 足受血而能步, 掌受血而能握, 指受血而能攝”이라 하고, 《靈樞·本藏篇》¹¹⁾에 “血和則……筋骨勁強, 關節清利矣”라 하여 전신의 각 부분이 모두 血로 부터 충분한 영양공급을 얻어 정상적인 생리기능활동을 유지케 한다고 설명하였다.

만일 각각의 臟腑가 血虛해지면 그에 상응하는 특징적인 증상들이 나타나는데, 心血이 虛하면 心悸, 多夢, 易驚, 不眠, 不安, 健忘 등의 증후가 나타나고, 肝血이 虛하면 眼睛乾澀, 視物模糊, 肢體麻木 또는 筋脈拘急, 爪甲不榮, 經閉 등의 증후가 나타난다¹²⁾.

또한 血은 정신활동의 물질적 기초가 되는데, 《素問·八正神明論》³⁹⁾에서는 “血氣者, 人之神 不可不謹養”이라 하였고, 《靈樞·平人絕穀篇》¹¹⁾에서는 “五臟安定 血脈和利 精神乃居”라고 하여 血이 정신활동과 밀접한 관계가 있음을 설명하고 있으며, 朱震亨은 《金匱鉤玄》⁴⁰⁾에서 “血者 神氣也 持之則存 失之則亡”라 하였고, 張山雷는 《臟腑藥式補正》⁴⁰⁾에서 “心是血液之主 血虛則神虛”라고 하여 血의 充盈여부가 神志변화에 직접적인 영향을 미친다는 것을 알 수 있다.

서양의학에서는 뇌의 노화를 신경세포의 減數 및 위축을 비롯하여 신경원섬유의 영킹, 노인성 신경반, 과립공포변성, Lewy소체 등이 출현하는 조직병리학적 변화 이외에도 Cholinergic계, Noradrenergic계, Dopamin과 같은 신경전달물질의 감소 등 생화학적 변화를 유발시키는 것으로 알려져 있다. 이러한 뇌의 퇴행성 질환에는 대뇌피질에 침범하여 정신활동의 장애를 수반하는 노인성치매(Alzheimer's disease), Pick병 등과 기저부 신경절을 침범하여 운동신경계에 장애를 발생시키는 Parkinson 병, Huntington 무도병 등이 있다^{15-19,39-40)}.

뇌에 관한 기록은 《靈樞·海論》¹¹⁾에 “腦爲髓之海”, 《素問·奇病篇》³⁷⁾에 “腦是髓液聚集之處 稱爲髓海”라 하여 뇌를 인체의 髓液이 모이는 곳이라고 설명하고 있으며, 《素問·陰陽應象大論篇》³⁷⁾에 “腎生骨髓”라 하여 腎과 骨髓와의 관계를 설명하였다. 《醫林改錯·腦髓論》⁴¹⁾에서는 “小兒無記性者 腦髓未滿 高年無記性者 腦髓漸空”이라 하였는데, 이는 腦髓가 腎精으로 부터 化生한 것이며 나이가 많아지면 腎精의 虧虛로 髓海不足을 惹起하여 腦髓가 漸次로 空虛해진다고 한 것이다^{14-15, 42)}

노인은 생리기능이 쇠퇴하여 虛證이 많고, 氣血虧虛, 腎精不足, 陰陽失調, 營衛不和, 臟腑虛弱 등의 특징을 가지는데¹³⁾, 張⁴³⁾은 “氣不耗 歸精於腎而爲精 精不泄 歸精於肝而化清血”이라 하여 精血은 互生關係에 있으므로 精과 血이 밀접한 관계가 있음을 기술하고 있다.

四物湯은 《金匱要略》²¹⁾의 芎歸膠艾湯에서 阿膠, 艾葉, 甘草를 去하여 變方한 것으로 熟地黃, 白芍, 川芎, 當歸로 구성되어 있으며, 각 약물에 대한 性味, 歸經 및 效能을 살펴보면 다음과 같다.

熟地黃은 甘, 微溫, 無毒하고 心·肝·腎의 3經에 入하여 補血滋陰의 效能이 있으므로 血虛로 인한 증상이나 腎陰不足으로 인한 증상에 활용되며, 골수에 작용하여 조혈을 촉진하고, 當歸는 甘, 辛, 溫, 無毒하고 肝·心·脾의 3經에 入하여 養血補血, 和血調經, 活血止痛의 效能이 있으며 조혈과 혈액순환을 촉진한다. 川芎은 辛, 溫, 無毒하고 肝·膽·心包의 3經에 入하여 活血行氣, 祛風止痛시키는 血中氣藥으로 혈관신경에 작용하여 순환촉진과 혈액의 신진대사를 도우며, 白芍藥은 苦, 酸, 涼, 無毒하고 肝·脾의 2經에 入하여 柔肝止痛, 養血斂陰, 平抑肝陽시키는 效能이 있다²²⁻²⁹⁾.

한편 四物湯의 약리작용을 살펴보면 혈액과 심장에 작용하여 항혈전, 혈전용해작용, 뇌혈류개선 등의 혈류개선효과가 있고, 결합조직과 지질의 대사를 촉진한다. 또한 면역기능을 높이고, 소염·항균작용이 있으며 진통·진정작용과 아울러 항종양기능과 방사선에 의한 피해를 보호하는 작용이 있음이 밝혀졌다^{24,27,44-52)}

이와 같이 四物湯은 補血調血과 養血疏肝의 效能으로 血虛 및 精血의 互生관계에 의해 이차적으로 발생하는 肝腎不足, 腎精虧虛로 인한 腦의 退行性 變化에 活用될 수 있을 것으로 사려된다.

四物湯에 대한 국내의 실험연구로는 曠³⁰⁾ 등이 四物湯 extract가 rat의 성장에 유의한 효과가 있음을, 金³¹⁾이 빈혈 가토에 유의성있

는 조혈효과가 있음을, 姜³²⁾이 가토의 혈압에 있어 유의성있는 하강효과가 있음을 보고하였고, 洪³³⁾ 등은 빈혈상태 가토의 적혈구치 상승에 유효함을, 金³⁴⁾이 세포성 및 체액성 면역반응저하를 회복시키는 효과가 있음을, 權³⁵⁾ 등이 四物湯의 계절별 倍味, 加味가 체중 및 면역기능에 유의한 효과가 있음을 보고하였지만, 아직 뇌의 생화학적 변화에 미치는 영향에 대해서는 보고된 바가 없었다.

이에 저자는 四物湯이 뇌조직의 생화학적 변화에 미치는 영향을 알아보기 위하여 노화백서에 여러 농도의 四物湯 추출액을 투여하여 noradrenaline, dopamine 등의 catecholamines와 5-hydroxytryptamine, amino acids, MDA, free radical scavenging 活性度에 미치는 영향을 측정하여 보았다.

四物湯 추출액의 5% 수용액을 투여한 군(SMT-5)에서는 hippocampus에서 유의성있게 noradrenaline을 증가시켰고, 10% 수용액을 투여한 군(SMT-5)의 cortex, striatum, hippocampus와 hypothalamus에서 유의성 있게 noradrenaline을 증가시켰으며, 四物湯 추출액을 투여한 군에서 대체로 noradrenaline이 증가하는 양상을 보였다. 그러나 노화백서의 뇌조직에서 dopamine은 뇌의 거의 모든 조직에서 크게 변화하지 않았지만 hypothalamus에서는 유의성있게 증가하였다. 그리고 5-hydroxytryptamine은 hypothalamus에서 유의성있게 억제되는 양상을 보였고, hypothalamus를 제외한 모든 뇌조직에서 대체로 증가하는 양상을 보였으며, 특히 pons-medulla oblongata와 cerebellum에서는 유의성있게 증가하는 결과를 나타냈다.

dopamine-β-hydroxylase는 noradrenergic neurons에 대한 표지효소로서 노인의 뇌척수액에서 그 level이 낮아진다는 보고⁵⁷⁾가 있으며 또한 노화된 사람의 뇌의 피질에서 serotonergic과 cholinergic 활성이 감소한다고 보고⁵⁸⁾하고 있다. 이는 노화에 따라 신경전달의 중요한 물질인 monoaminergic 활성이 감

소한다는 사실을 말해준다. 따라서 四物湯의 투여가 이러한 catecholamine의 노화에 따른 뇌조직에서의 농도 감소를 억제하는 효과를 보이므로 신경기능의 퇴화를 억제할 수 있는 처방으로 이해할 수 있을 것이다.

산소자유기는 여러 신경세포, 즉 척수 운동 신경원을 비롯하여⁵⁹⁾, 회소돌기아교세포 및 도파민성 신경원 등에 손상을 줌으로써⁶⁰⁾, 파킨슨씨병을 비롯한⁶¹⁾ 다발성 경화증, 헌팅톤씨병 및 근위축성측삭화증 등⁶²⁻⁶³⁾과 같은 각종 신경병변을 초래한다는 것은 이미 잘 알려져 있다. 산소자유기에 의한 신경병변은 외부의 손상이나 노화에 의하여 뇌 속의 산소자유기를 제거하는 산소자유기의 제거효소의 생성이 감소되거나 superoxide dismutase(SOD-1) 유전자의 돌연변이에 의하여 cytosolic Cu, Zn-SOD의 효소활성 이상으로 환자 뇌속에 산소자유기가 과다하게 축적됨으로써 병변을 가속화 시킨다고 한다⁶⁴⁾. 산소자유기에 의한 신경독성 효과에 대한 기전은 아직 완전히 밝혀져 있지 않지만, 최근의 보고에 의하면 산소자유기는 excitotoxic amino acids (EAAs)의 분비를 촉진시킨다는 것이 산소자유기에 노출된 배양 해마신경원에서 연구 보고된 바 있다⁶⁵⁾. 산소자유기에 의한 세포독성에 대한 결과와 Iron-chelator의 영향에 대한 보고도 있다⁶⁶⁾.

자유기에 의한 지질과산화는 넓은 범위의 병리학적 질환을 유발하는데 중요한 역할을 한다. 특히 뇌혈관질환 등에서 자유기는 뇌질환 유발의 중요한 원인이 되며, 특히 뇌의 퇴행성질환의 중요한 원인이 된다. 따라서 四物湯 추출액과 항간질 및 항부정맥제로 쓰이는 phenytoin을 산화방지에 중요한 역할을 하는 α -tocopherol 등과 함께 처리한 후 투여하여 뇌조직 중의 지질과산화와 자유기의 변화에 미치는 효과를 관찰하였다. α -tocopherol은 10^{-7} g/ml의 농도에서 과산화지질을 억제하는 효과가 나타나기 시작하여, 10^{-4} g/ml의 농도에서 과산화지질을 억제하는 효과를 뚜렷하게 관찰할 수 있었다. phenytoin은 거의 별다른

변화를 보이지 않았으며, 四物湯은 10^{-5} g/ml의 농도에서 과산화지질을 억제하는 효과가 나타나기 시작하여, 5×10^{-3} g/ml의 농도에서 과산화지질을 억제하는 효과가 뚜렷하게 나타났다. free radical scavenging activity는 α -tocopherol의 경우 10^{-5} g/ml의 농도에서부터 자유기를 억제하는 효과가 나타나기 시작하여, 10^{-4} g/ml의 농도에서 free radical을 억제하는 효과가 뚜렷하게 나타났다. 四物湯은 10^{-4} g/ml의 농도에서부터 free radical scavenging activity를 억제하는 효과가 나타나기 시작하여, 10^{-3} g/ml의 농도에서 뚜렷한 억제효과를 관찰할 수 있었다.

일반적으로 자유기란 최외각 전자 궤도에 쌍을 이루고 있지 않는 홀수개의 전자가 존재하는 원자나 분자를 지칭하는 것으로서 이러한 특수구조 때문에 대단히 큰 반응성을 보여 생체내의 여러 가지 병태생리학적인 반응에 관여하고 있다⁶⁷⁻⁷¹⁾. 이들 자유기들도 자체의 반응성이 높아 생체막의 불포화지방산을 과산화시키거나 단백질, DNA를 변성시킬 수 있으므로⁷²⁾ 생체내에서도 이들을 제거해야 된다. 지질의 과산화반응은 보통 생성산물인 MDA 양을 Thiobarbituric acid와 반응시켜 생성되는 붉은 색의 물질을 측정하여 표시하는데⁶⁵⁾, 노화백서 뇌조직에서 cerebellum level의 측정을 위하여 thiobarbituric acid 법을 이용하였다. 결과는 실험대조군의 MDA양은 47.2 ± 2.1 nmol이었으며, 1% 四物湯 추출액 투여군(SMT-1)은 별다른 변화를 나타내지 않았고, 5% 四物湯 추출액 투여군(SMT-5)은 36.7 ± 2.3 nmol로 유의한 감소효과를 보였으며, 10% 四物湯 추출액 투여군에서도 역시 유의한 MDA양의 감소효과를 보여 24개월된 백서의 뇌조직에서 사물탕의 투여가 지질의 과산화를 억제하는 효과를 나타냈다. 일반적으로 뇌조직의 과산화지질은 노화의 정도에 따라 증가하며⁷³⁾, 이러한 노화는 자유기의 반응성 증가로 인한 생체막의 과산화와 관련이 있다고 생각된다⁷⁴⁾. 따라서 본 연구에서 四物湯의 투여가 과산화지

질을 감소시키는 것은 자유기의 생성억제에 기인하는 것으로 사려된다.

V. 結 論

본 연구는 補血調血과 養血疏肝의 效能으로 一切 血虛證의 기본방제로 사용되는 四物湯이 뇌의 퇴행성변화에 따른 뇌조직의 생화학적 변화에 미치는 영향을 알아보기 위하여 노화백서에 여러 농도의 四物湯 추출액을 투여하여 noradrenaline, dopamine 등의 catecholamines와 5-hydroxytryptamine, amino acids, MDA, free radical scavenging 활성도를 관찰한 결과 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 四物湯은 노화백서의 뇌조직 중 cortex, striatum, hippocampus와 hypothalamus에서 noradrenaline을 유의성있게 증가시켰다.
2. 四物湯은 노화백서의 뇌조직 중 hypothalamus에서 dopamine을 유의성있게 증가시켰다.
3. 四物湯은 5-hydroxytryptamine을 pons-medulla oblongata와 cerebellum에서 유의성있게 증가시켰으며, hypothalamus에서는 유의성있게 감소시켰다.
4. 四物湯은 노화백서의 뇌조직에서 amino acid를 증가시켰다.
5. 四物湯은 노화백서의 뇌조직에서 과산화지질을 유의성있게 억제시켰다.
6. 四物湯은 노화백서의 뇌조직에서 free radical activity를 유의성있게 억제시켰다.
7. 四物湯은 노화백서의 뇌조직에서 MDA 양을 억제시켰다.

이상의 결과로 보아 四物湯은 노화된 뇌의 생화학적 변화에 영향을 미쳐 뇌조직을 개선시키므로 뇌의 퇴행성질환에 활용할 수 있을 것으로 사료된다.

參考文獻

1. 陳師文: 太平惠民和劑局方, 臺北, 旋風出版社, p.242, 1975.
2. 許浚: 原本 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, p.113, 1987.
3. 汪昂: 醫方集解, 臺北, 大方出版社, pp.114-116, 1978.
4. 張子和 編著: 儒門事親, 臺北, 旋風出版社, p.38, 1978.
5. 徐靈胎: 徐靈胎醫書三十二種, 上海, 金文堂, p.238, 1974.
6. 王肯堂: 六科准繩, 서울, 翰成社, p.409, 1982.
7. 李中梓: 醫宗必讀, 對南, 綜合出版社, pp.254-255, 410, 412, 473, 1976.
8. 張介賓: 景岳全書(文淵閣四庫全書, 卷45, 46), 서울, 麗江出版社, p.54, 74, 451-479, 627, 653, 654, 717, 1987.
9. 朱震亨: 丹溪心法, 서울, 杏林書院, pp.132-145, 1965.
10. 黃度淵: 方藥合編(南山堂編輯局 編譯), 서울, 南山堂, p.414, 1995.
11. 楊維傑 編: 黃帝內經靈樞譯解, 臺聯, 國風出版社, p.171, 199, 279, 281, 488, 1976.
12. 金完熙·崔達永 共編: 臟腑辨證論治, 서울, 成輔社, pp.57-58, 1985.
13. 柳道坤 編著: 東醫生理學講義, 益山, 圓光大學校 出版局, pp.255-263, 1996.
14. 大韓東醫生理學會編: 東醫生理學, 서울, 慶熙大學校 出版局, pp.98-100, 1993.
15. 최진호: 노화의 메카니즘과 연구방향, 생화학뉴스, 한국생화학회, 5(3):39-53, 1988.
16. 黃義完·金知赫: 東醫精神醫學, 서울, 現代醫學書籍社, pp.256-257, 262-264, 266, 1987.
17. 김진수: Alzheimer's disease의 신경화학적 변화에 관한 고찰, 大韓神經科學會誌, (3)1:10, 1985.

18. 지제근 : 치매의 병리, 大韓神經科學會誌, 3(1):5-9, 1985.
- 19.李文鎬 外 : 內科學(上), 서울, 醫林社, pp.256-259, 1986.
20. 袁立人: 中醫老年病學, 上海, 上海中醫學院出版社, pp.59-67, 1992.
21. 張仲景: 金匱要略, 臺北, 裕昌德書院, p.93, 1960.
21. 楊思澍 외 : 中醫臨床大全, 北京, 北京科學技術出版社, pp.224~230, 1991.
22. 申佶求: 申氏本草學, 서울, 壽文社, pp.80-95, 600-603, 1979.
23. 辛民教: 原色臨床本草學, 서울, 永林出版社, pp.219-223, 249-250, 1988.
24. 康舜洙: 바른 方劑學, 서울, 權寧社, pp.122-123, 1996.
25. 游士勳·張錦清: 實用中醫方劑學, 臺北, 樂群出版社, p.383-387, 1983.
26. 許濟群·王綿之 主編: 高等中醫院校教學參考圖書 方劑學, 北京, 人民衛生出版社, pp.250-254, 1995.
27. 臧莖堂: 中醫臨床方劑學, 北京, 人民軍醫出版社, pp.111-113, 1996.
28. 郭子光 主編: 日本漢方醫學精華, 四川, 四川科學技術出版社, pp.153-154, 1989.
29. 楊蘊祥·劉翠榮: 古今名方, 河南, 河南科學技術出版社, p.119, 1983.
30. 裴鐘局 외 : 四君子湯과 四物湯 Extract 投與가 Rat의 成長에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, (1):105-109, 1978.
31. 韓宗鉉: 韓醫學의 實驗的 研究(處方編), 서울, 一中社, pp.190-191, 1988.
32. 姜昌洙 외 : 四物湯煎湯液이 家兔의 血壓降下에 미치는 影響, 圓光大學校 韓醫科大學學位論文集, (5):381-398, 1981.
33. 洪茂昌 외 : 四物湯 投與가 家兔의 赤血球像에 미치는 影響에 관한 研究, 慶熙 韓醫大論文集, (1):117-120, 1978.
34. 金聖勳: 四君子湯, 四物湯 및 八物湯이 Prednisolone으로 誘發된 생쥐의 免疫反應 低下에 미치는 影響, 大韓東醫病理學會誌, (2):42-57, 1987.
35. 權在龍: 四物湯의 季節別 倍味 加味에 의한 생쥐의 體重變化 및 免疫機能에 미치는 影響, 東西醫學, (13):35-41, 1975.
36. 이근후 : 최신임상정신의학, 서울, 하나의 학사, pp.138, 216-228, 1988.
37. 楊維傑 編 : 黃帝內經素問譯解, 臺聯, 國風出版社, p.6-7, 52, 95, 133, 148, 337, 359, 1976.
38. 해리슨내과학 편찬위원회 편: HARRISON'S 내과학(I 권), 서울, 도서출판 정담, p.33, 1997.
39. 劉道清·周一謀: 中醫名言大辭典, 서울, 一中社, pp.374, 376, 1992.
40. 崔駟生 : 퇴행성뇌질환, 대한의학협회지, 35(6):774-782, 1992.
41. 王清任 : 醫林改錯, 臺聯, 國風出版社, pp.22-25, 1975.
42. 李清福·劉渡舟 編 : 中醫精神病學, 天津, 天津科學技術出版社, pp.55-57, 1994.
43. 張機 : 醫部全錄(六), 서울, 成輔社, p.1112, 1981.
44. 上海中醫學院編: 中草藥學, 香港, 商務印書館, pp.378-379, 561-562, 564-567, 1977.
45. 連建偉: 歷代名方正偏, 浙江, 浙江科學技術出版社, pp.247-249, 1987.
46. 江克明·包明蕙 編著: 簡明方劑辭典, 上海, 上海科學技術出版社, p.290, 1991.
47. 冉小峰 外: 歷代名醫良方注釋, 北京, 科學技術文獻出版社, p.537, 1983.
48. 楊醫亞 主編: 中國醫學百科全書, 上海, 上海科學技術出版社, p.186, 1988.
49. 王綿之 主編: 方劑學, 貴州, 貴州科技出版社, pp.228-231, 1991.
50. 東醫科學院: 東醫處方大全 卷1, 서울, 麗江出版社, pp.58-60, 1993.
51. 裴秉哲 : 天真處方解說, 서울, 成輔社, pp.53-57, 1995
52. 謝遠明 외 : 中藥方劑現代研究及臨床應用,

- 陝西科學技術出版社, pp.165-178, 1989.
53. Yamaguchi K., Arai H., Watanabe N. and Moroji T. : Simultaneous determination of biogenic amines and their metabolites in brain tissue by HPLC with electrochemical detection, Twelfth Annual Meeting of the Japanese Society of Psychopharmacology, Jpn., J. Psychopharmacol., p.2, 9, 1982.
 54. Ohkawa H., Ohishi N., Yagi K. : Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction, Anal. Biochem., 95:351-358, 1979.
 55. Buege, J. A. and Aust, S. D. : Microsomal lipid peroxidation. In S. Fleischer and L. Parker(Eds.), Methods in Enzymology, Vol 52, Academic Press, New York, pp.302-310, 1978.
 56. Blois M.S. : Antioxidant determinations by the use of a stable free radical, London, Nature, 181:199-200, 1958.
 57. Keisuke Fujita, Kazuhiro Maruta, Ryoji Teradaira, Hidehiro Beppu, Kamoru Ikegame, Kaoru Kawai : Dopamine β -Hydroxylase Activity in Human Cerebrospinal Fluid from Various Age Group, Clin. Chem., 28(6):1403-1404, 1982.
 58. Bowen D. M., Allen S. J, Benton J. S., Goodhardt M. J., Haan E.A., Palmer A. M., Sims N. R., Smith C. C. T., Spillane J. A., Esiri M. M., Neary D., Snowden J. S., Wilcock G. K. and Davison A.N. : Biochemical Assessment of Serotonergic and Cholinergic Dysfunction and Cerebral Atrophy in Alzheimer's Disease, J. Neurochem., 41(1):266-272, 1983.
 59. Michikawa M., Lim K. T., McLarnon J. G., Kim S. U.: Oxygen radical-induced neurotoxicity in spinal cord neuron cultures. J. Neurosci. Res., 37:62-70,
 60. Kim Y. S., Kim S. U.: Oligodendroglial cell death induced by oxygen radicals and its protection by catalase. J. Neurosci. Res., 29:100-106, 1991.
 61. Difazio M. C., Holling sworth Z., Young A. B., Penny J. B.: Glutamate receptors in the substantia nigra of Parkinson's disease brains, Neurology, 42:402-406, 1992.
 62. Bracco F., Scarpa M., Rigo A., Battistin L.: Determination of superoxide dismutase activity by the polarographic method of catalytic currents in the cerebrospinal fluid of aging brain and neurologic degenerative diseases, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 196:36-41, 1991.
 63. Conradi S., Ronnevi L., Norris F.: Amyotrophic lateral sclerosis. In Rowland LP(ed): "Human Neuron Disease", New York, Raven Press, pp.35-56, 1982.
 64. Rosen D., Siddique T., Patterson D., Figlewicz D., Sapp P., Hentati A., Donaldson D., Goto J., O. Regan J., Deng H., Rahmani Z., Krrizus A. et al: Mutation in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. London, Nature, 362:59-62, 1993.
 65. Pellegrini-Giampietro DE, Cherici G., Alesiani M., Carrla V., Moroni F.: Excitatory amino acid and free radical formation may cooperate in the genesis of ischemia-induced neuronal damage, J. Neurosci., 10:1035-1041, 1990.
 66. Park. S.T., et al: Effect of methylmercury on the Fetal Mouse cerebral neurons, WK J. Environmental Science, 4:27-32, 1995.

67. Fridovich, I.: The biology of oxygen radicals, *Sci.*, 201:875-880, 1978.
68. Hertz, F. and Cloarec, A., Pharmacology of free radicals: Recent view on their-action to inflammatory mechanism., *Life Sci.*, 34:713-720, 1984.
69. Klebanoff, S. J.: Oxygen metabolism and the toxic properties of phagocytes, *Ann. Int. Med.*, 93:480-489, 1980.
70. Mason, R.P. and Chignell, C.F.: Free radicals in pharmacology and toxicology Selected topics, *Pharmacol. Rev.*, 83(4): 189-211, 1982.
71. McCord, J.M. and Fridovich, I.: The biology and pathology of oxygen free radicals, *Ann. Int. Med.*, 89:122-127, 1978.
72. Maestro, R.F., Thaw, H.H., Bjork, J., Planker, M. and Arfors, K.E.: Free radicals as mediators of tissue injury, *Acta Physiol. Scand. Suppl.*, 492:43-57, 1980.
73. Harman D.: Free radical theory of aging: Effect of free radical inhibitors on the mortality rate of male LAF₁ mice, *J. Gerontol.*, 23:476-482, 1968.
74. Leibovitz B. E., Siegel B. V.: Aspects of free radical reactions in biological systems Aging, *J. Gerontol.*, 35:261-266, 1980.

ABSTRACT

Effects of *Samultang* on the Biochemical Changes
in Brain Tissue of Senile Rat

Jong-Hun Park, Ki-Sang Lee, Byung-Soon Moon
Dept. of Internal Medicine
College of Oriental Medicine
Wonkwang University, Iksan, Korea

The present experiment was designed to examine catecholamines, 5-hydroxytryptamine, amino acids, malondialdehyde(MDA) and free radical scavenging activity, by administering *Samultang* extract of a variety of concentration to senile brain

The results were summarized as followings:

1. *Samultang* significantly increased noradrenaline in the cortex, striatum, hippocampus and hypothalamus of the brain tissue of senile rats, and even though *Samultang* increased noradrenaline also in other brain tissue, there was no significance.
2. *Samultang* had effects on dopamine changes in hypothalamus of the brain tissue of senile rats.
3. *Samultang* significantly increased 5-hydroxytryptamine in pons-medulla oblongata and cerebellum, but decreased in hypothalamus.
4. *Samultang* increased amino acid in the brain tissue of senile rats.
5. *Samultang* significantly decreased lipid peroxide production in the brain tissue of senile rats.
6. *Samultang* significantly decreased MDA and free radical in the brain tissue of senile rats.

According to the above results, *Samultang* is assumed to improve brain function by reacting on biochemical of the senile brain, and that *Samultang* can be used to treat regressive brain disease carrying symptoms of psychoactive disorders.