

# 星香正氣散이 NOS Inhibitor 投與에 의한 白鼠의 學習 및 記憶障礙에 미치는 影響

경희대학교 한의과대학 신경정신과학교실

박 정 현 · 김 종 우 · 황 의 완

## I. 緒 論

學習은 經驗 또는 訓練의 결과로 생긴 行動可能性이 비교적 永續인 變化가 일어나는 과정이고<sup>8)</sup>, 記憶이란 과거 經驗을 記錄해 두었다가 필요할 때 그 記錄 內容을 참조하여 현재의 經驗에 영향을 주는 과정이다<sup>9)</sup>.

韓醫學에서는 文獻的 高찰을 통해서 볼 때 學習보다는 記憶에 관한 것이 풍부하다. 記憶의 過程을 『黃帝內經 靈樞 本神編』<sup>21)</sup>에서 “所以任物者謂之心 心有所憶者謂之意 意之所存自謂之志”라고 기술하였고, 記憶障礙를 歷代 醫家들은 善忘<sup>34)</sup>, 喜忘<sup>35)</sup>, 多忘<sup>30)</sup>, 好忘<sup>31)</sup>, 健忘<sup>18)</sup> 등으로 표현하였는데, 이러한 표현은 환자의 기억력이 감퇴되었다는 증상에 근거한 것이다. 이런 증상의 한의학적 원인으로서는 心脾兩虛, 痰飲, 腎虛, 瘀血, 心腎不交, 心虛, 血氣相亂, 七情內傷, 脾虛 등이 있다<sup>16)</sup>. 그렇지만 記憶力減退가 腦의 記憶障礙에 의한다는 文獻은 찾아보기가 어렵다.

최근에는 損傷腦에 대한 韓藥의 學習과 記憶力增進의 效能에 관한 연구가 시도되고 있다. 그 예로 흰쥐의 Alzheimer病 모델에 調胃升清湯과 荊防地黃湯이 學習과 記憶力을 增進시키는 효과가 있었다<sup>21,25)</sup>. 그러나 腦虛血로 인한 學習 및 記憶力減退에 대한 中風治療藥의 效能에 관한 研究는 아직 시도된바 없다.

이에 저자는 中風人事不省에 사용되는 星香正氣散<sup>1,14)</sup>이 腦虛血 쥐의 學習과 記憶에 미치는 영향을 알아보기 위하여 급격한 腦血流의 減少와 2차적인 腦代謝의 減少를 유발하는 nitric oxide synthase(NOS) inhibitor인 N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME)<sup>39)</sup>를 흰쥐에게

투여한 후, 學習과 記憶에 장애를 일으킨 다음 星香正氣散을 투여하고 Morris water maze task를 실시한 결과, 星香正氣散이 學習 및 記憶力을 향상시킨다는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## II. 實驗材料 및 方法

### 1. 實驗動物 및 藥材

#### 1) 動物

실험동물은 대한실험동물센터에서 구입한 체중 200g 전후의 Sprague-Dawley계 흰쥐 수컷을 사용하였으며, 36마리를 각각 12마리씩 3개의 군으로 나누었다. 물과 고형사료(제일사료 주식회사, 대전)를 자유롭게 먹도록 하였고, 사육실 내의 온도는 21~24°C, 습도는 40~60%로 유지하였고 낮과 밤의 주기는 각각 12시간으로 하였다. 실험실 환경에 2주간 적응시킨 후 사용하였으며 실험시의 흰쥐 체중은 250~300g 이었다.

#### 2) 藥材

##### (1) 藥材의 構成

본 실험에 사용한 藥材는 경희대학교 한의과대학 부속 한방병원에서 구입하였고, 실험에 사용한 星香正氣散은 『慶熙醫療院 韓方製劑解說集』<sup>2)</sup>에 수록된 것으로 1貼의 처방내용 및 용량은 다음과 같다. (Table 1.) (단 1錢은 4.0g으로 환산함).

Table 1. Contents of Sunghyangjungkisan

| Ingredient                            | Dose  |
|---------------------------------------|-------|
| 藿香 Pogostemonis Herba                 | 6 g   |
| 蘇葉 Perillae Folium                    | 4 g   |
| 南星 Arisaematis Rhizoma                | 4 g   |
| 唐木香 Aucklandiae Radix                 | 4 g   |
| 白芷 Angelicae Dahuricae Radix          | 4 g   |
| 大腹皮 Arecae Pericarpium                | 4 g   |
| 白茯苓 Poria                             | 4 g   |
| 厚朴 Magnoliae Cortex                   | 4 g   |
| 白朮 Atractylodis Macrocephalae Rhizoma | 4 g   |
| 陳皮 Citri Pericarpium                  | 4 g   |
| 半夏 Pinelliae Rhizoma                  | 4 g   |
| 桔梗 Platycodi Radix                    | 2.5 g |
| 甘草 Glycyrrhiza Uralensis Fisch        | 2.5 g |
| 大棗 Jujubae Fructus                    | 4 g   |
| 生薑 Zingiberis Rhizoma Recens          | 4 g   |
| Total amount                          | 69 g  |

(2) 檢液의 調製 및 投與

상기의 처방 5첩 분량 320g을 5,000ml round flask에 넣고 3,000 ml의 정제수를 가하여 냉각기를 부착하고 2시간동안 가열 전탕한 후 여과포로 여과한 여액을 동결건조하여 星香正氣散 1첩당 16.8g의 추출물을 얻었다. 실험동물에게 이 추출물 1390mg/kg을 2cc의 증류수에 녹여 maze test 1시간 전에 1회 경구 투여하였다.

2. 方法

1) 裝置<sup>42)</sup>

본 실험은 Morris 수중미로를 사용하였으며, 이 장치는 원형 수조와 逃避臺로 구성된다. 수조의 재질은 스테인레스 스틸이고 직경 1.32m, 높이 50cm이며, 逃避臺의 높이는 42cm이고, 직경이 9cm인 백색 아크릴로 만들어져 있

다. 수조의 중심을 지나는 가상적인 두 개의 직교되는 선을 그어 수조를 4등분하고, 그 중 하나의 사분면 중앙 지점에 逃避臺를 설치하고, 逃避臺 2cm 위로 물을 채우고 1kg의 탈지분유(skimmed milk)를 풀어 逃避臺가 보이지 않게 한다.

실험 기간동안의 물의 온도는 22±2°C로 유지하며 실험당일 오전에 매일 온도를 측정하여 일정하게 유지하며, 실험실 조도에 따른 카메라와 tracker의 level을 조절한다. 수조 위 2.4m에 CCD Camera를 설치하여 실험기간 동안 관찰되는 동물의 행동양상을 tracker를 통해 관찰하여, 이것을 Poly-track system(ver. 4.02, San-Diego instrument, U. S. A)으로 처리하였다. 수조의 주변은 카메라, 실험대, 컴퓨터, 의자 등 공간단서들을 일정하게 유지하며 실험기간동안 실험자의 위치 또한 동일하게 하였다.

2) 節次

(1) 學習檢査<sup>23,42)</sup>

學習은 2일 동안 진행하며 하루 8회 시행하였다. 실험 시작 1시간 전에 실험동물을 행동 관찰실로 옮기고 안정시켰다. 하나의 시행은 동물을 출발점에 놓는 순간부터, 그 동물이 수영을 하여 逃避臺를 찾아 올라가는 것으로 구성된다.

동물을 출발지점에 놓는 순간부터 逃避臺를 찾아 올라갈 때까지 소요되는 시간(반응잠재기)을 측정하고 이를 學習성적의 지표로 삼는다. 각 동물은 사분면의 중앙으로부터 N방향으로 약 10cm 유영을 유도하며 stopwatch로 유영시간을 측정하며 모든 군이 N방향의 시행을 거치면 E → S → W → N → E → S → W의 8회 시행을 거친다. 이때 逃避臺의 위치는 변경하지 않으며, 逃避臺를 찾는 시간은 최대 60초로 제한하고, 만일 60초를 경과하여도 逃避臺를 찾지 못하는 경우 실험자가 逃避臺로 유도하여 逃避臺의 위치를 알려준다. 逃避臺를 찾아 올라가면 15초의 휴식기를 갖는다. 1일의 學習성적은 1회 시행에 따른 각 군의 latency의 평균을 근거로 한다.

(2) 記憶檢査<sup>23,42)</sup>

2일간의 學習이 모두 끝난 후 3일째에 記憶검사를 실

시하였다. 記憶검사에서는 수조에서 逃避臺를 제거한 후 유영직전 동물의 頭頂部에 인식 스티커를 부착하고 동물을 각각 N방향을 향하여 60초동안 자유유영을 시키며, 60초동안의 유영상태를 컴퓨터로 추적한다. 記憶성적은 추적된 유영데이터를 프린트하여 수조에 가상으로 그려진 영역별 점수에 근거하여 target area에 들어간 횟수, 최초 시간, 각 영역별 머문 시간 등으로 결정한다.

(3) 記憶測定の 區域設定 및 記憶成績 計算法  
 記憶測定の 區域은 아래와 같이 설정하였다.

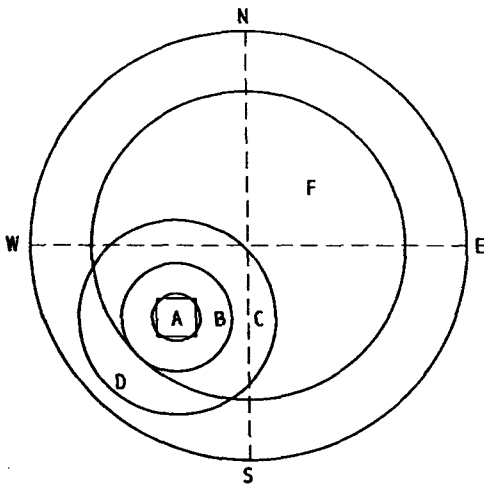


Fig. 1. A zone of memory score measurement.

記憶成績은 다음과 같이 계산하였다.

$$\begin{aligned} \text{Memory Score} = & [( \text{time in zone A} ) \times 10] \\ & + [( \text{time in zone B} ) \times 8] \\ & + [( \text{time in zone C} ) \times 6] \\ & + [( \text{time in zone F} ) \times 2] \\ & + [( \text{time in zone D} ) / \\ & \quad ( \text{time in zone G} ) \times 15] \end{aligned}$$

### 3) 實驗群의 分類

실험군은 Normal group, Control group, Sample group으로 나누어 군당 12마리씩 실험을 진행하였다.

Normal group : 정상상태의 흰쥐에 3일간 매일 1ml의 생리식염수를 복강주사하고, 2ml의 생리식염수를 경구투

여한 다음 한시간 후에 위 실험방법에 따라 시행하였다.

Control group : 정상상태의 흰쥐에 3일간 매일 L-NAME 75mg/kg을 복강주사하고, 2ml의 생리식염수를 경구투여한 다음 한시간 후에 위 실험방법에 따라 시행하였다.

Sample group : 정상상태의 흰쥐에 3일간 매일 L-NAME 75mg/kg을 복강주사하고, 星香正氣散 엑기스 용액 2ml를 경구투여한 다음 한시간 후에 위 실험방법에 따라 시행하였다.

### 4) 統計處理

실험결과 유의성 검증은 Student's t-test를 이용하였고  $p < 0.05$ 이하인 경우 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

## III. 實驗成績

### 1. 學習檢査成績

星香正氣散이 NOS inhibitor인 L-NAME을 투여해 뇌 대사를 감소시킨 흰쥐의 學習능력에 미치는 영향을 알아보기 위해 Morris water maze를 통해 學習 측정을 하였다. 1일당 8회씩 2일간 총16회 學習 측정 결과 sample군이 control군에 비해 逃避臺에 도달하는 시간이 짧은 경향성을 보였으나 통계적 유의성을 보인 것은 5회와 6회뿐이었다.

Table 2. Effect of Sunghyangjungkisan on the Learning Test of Rats in Morris Water Maze

|      | Normal     | Control  | Sample   | p value |
|------|------------|----------|----------|---------|
| 1(N) | 52.4±3.4a) | 59.4±0.6 | 54.7±4.6 | 0.3235  |
| 2(E) | 42.3±5.4   | 50.3±4.3 | 43.8±6.8 | 0.4299  |
| 3(S) | 16.0±5.3   | 40.7±6.3 | 36.8±7.3 | 0.6949  |
| 4(W) | 12.4±3.0   | 43.6±4.4 | 28.2±7.7 | 0.0971  |
| 5(N) | 12.1±3.5   | 42.3±6.8 | 2.5±4.4  | 0.0238* |

|       | Normal   | Control  | Sample   | p value |
|-------|----------|----------|----------|---------|
| 6(E)  | 8.7±1.6  | 42.4±6.1 | 21.4±4.5 | 0.0107  |
| 7(S)  | 10.6±2.4 | 31.2±5.9 | 19.0±6.1 | 0.1622  |
| 8(W)  | 8.3±1.4  | 23.8±4.0 | 16.4±3.4 | 0.1783  |
| 9(N)  | 45.2±4.2 | 53.5±3.6 | 49.1±5.5 | 0.5099  |
| 10(E) | 17.3±4.7 | 36.9±6.2 | 32.6±6.7 | 0.6377  |
| 11(S) | 9.6±1.3  | 31.6±5.9 | 18.0±4.9 | 0.0895  |
| 12(W) | 12.6±3.8 | 33.0±6.5 | 21.9±5.7 | 0.2085  |
| 13(N) | 10.3±1.7 | 30.3±6.4 | 23.4±4.9 | 0.4064  |
| 14(E) | 10.3±1.6 | 23.8±3.8 | 18.5±3.7 | 0.3340  |
| 15(S) | 11.5±3.3 | 23.3±5.5 | 19.1±4.6 | 0.5587  |
| 16(W) | 6.3±1.7  | 20.6±3.1 | 14.1±4.2 | 0.2264  |

a): Mean ± SE(sec)

Normal: Group of normal rats without treatment

Control: Group of rats treated with L-NAME

Sample: Group of rats administered Sunghyangjungkisan in the presence of L-NAME pretreatment

\*: p<0.05 by student test

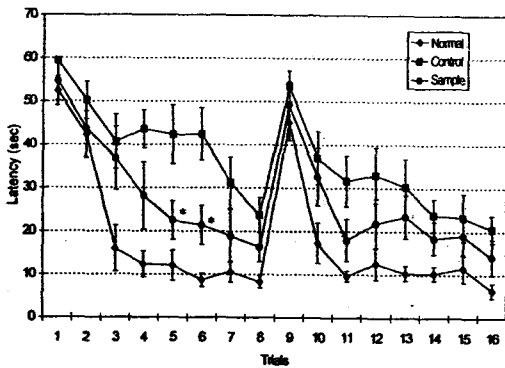


Fig. 2. Effect of Sunghyangjungkisan on the learning test of rats in the Morris water maze.

## 2. 記憶檢査成績

星香正氣散이 NOS inhibitor을 투여해 뇌대사를 감소시킨 흰쥐의 記憶能力에 미치는 영향을 알아보기 위해 Morris water maze를 이용해 記憶測定을 하였는데 총 遊泳거리(total distance)은 normal군, control군, sample군 모두 차이가 없었다(Table 3). 이것으로 세군의 쥐들이 운동능력에는 차이가

없음을 알 수 있다. sample군과 control군을 비교해서 sample군은 도피대에 들어간 시간이 평균 8.4초 짧았고 {38.4±3.1(SD) vs. 46.8±2.4sec, n=12, p<0.05} (Table 3), 기억성적은 평균 14.2점 증가되어 유의성있는 변화가 관찰되었다 {88.5±3.0(SD) vs. 74.3±5.9 score, n=12, p<0.05} (Table 3). 단 도피대에 들어간 횟수에 대해서는 유의성이 관찰되지 않았다 {1.1±0.3(SD) vs. 0.7±0.2회}. 이 경우 정상군이 도피대에 들어간 시간은 26.3±3.5sec, 기억성적은 121.3±8.3, 도피대에 들어간 횟수는 1.9±0.2회로 나타났다(Table 3).

Table 3. Effect of Sunghyangjungkisan on the Memory Test of Rats in the Morris Water Maze

|         | Total Distance(m)      | Entry number | First Latency(sec) | Memory Score |
|---------|------------------------|--------------|--------------------|--------------|
| Normal  | 17.9±1.0 <sup>0)</sup> | 1.8±0.2      | 26.8±3.5           | 121.3±8.3    |
| Control | 17.4±1.2               | 0.7±0.2      | 46.8±2.4           | 74.3±5.9     |
| Sample  | 17.3±0.8               | 1.1±0.3      | 38.4±3.1           | 88.5±3.0     |
| P value | 0.9619                 | 0.2047       | 0.0426*            | 0.0423*      |

a): mean ± SE

Normal: Group of normal rats without any treatment

Control: Group of rats treated with L-NAME

Sample: Group of administered Sunghyangjungkisan in the presence of with L-NAME

\*: p<0.05 by student test

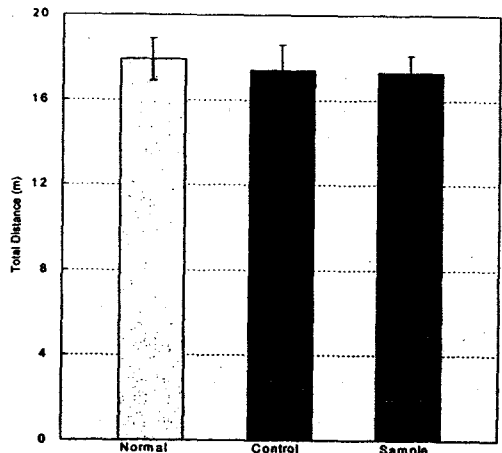


Fig. 3. Total distance of each group in the Morris water maze.

Normal: Group of normal rats without any treatment  
 Control: Group of rats treated with L-NAME  
 Sample: Group of administered Sunghyangjungkisan in the presence of L-NAME pretreatment

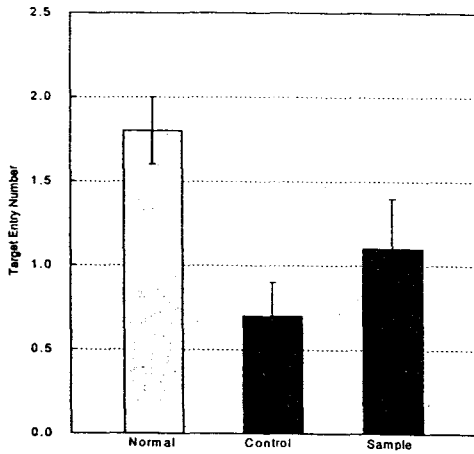


Fig. 4. Target entry number of each group in Morris water maze.

Normal: Group of normal rats without any treatment  
 Control: Group of rats treated with L-NAME  
 Sample: Group of rats administered Sunghyangjungkisan in the presence of L-NAME pretreatment

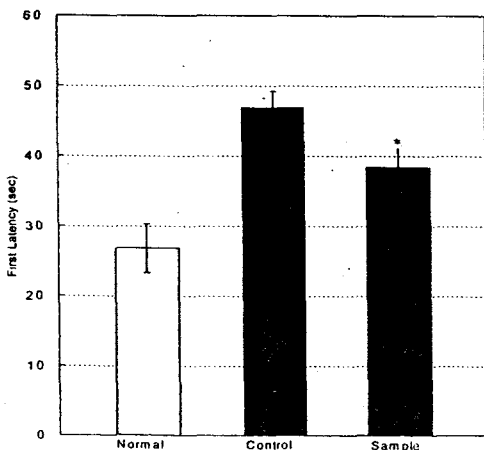


Fig. 5. First latency of each group in the Morris water maze.

maze.

Normal: Group of normal rats without any treatment  
 Control: Group of rats treated with L-NAME  
 Sample: Group of rats administered Sunghyangjungkisan in the presence of L-NAME pretreatment  
 \*:p<0.05 by student test

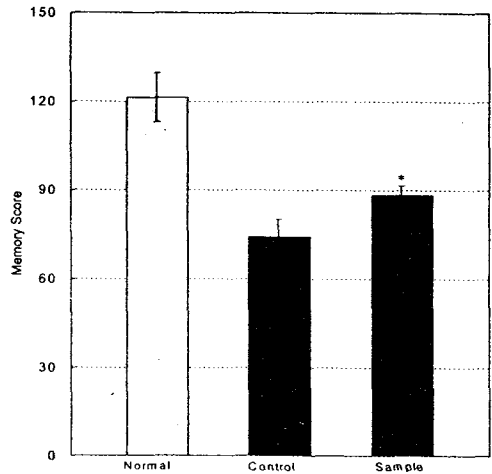


Fig. 6. Memory score of each group in the Morris water maze.

Normal: Group of normal rats without any treatment  
 Control: Group of rats treated with L-NAME  
 Sample: Group of rats administered Sunghyangjungkisan in the presence of L-NAME pretreatment  
 \*:p<0.05 by student test

#### IV. 考 察

學習이란 연습이나 경험을 통하여 비교적 영속적인 행동변화가 일어나는 것을 말하고, 記憶이란 개체가 정신활동에 필요한 정보를 받아들여 腦속에 저장하였다가 필요한 때에 의식 세계로 꺼내어 사용하는 능력을 말한다<sup>9,13)</sup>. 심리학적 측면에서 學習과 記憶은 서로 분리할 수 없는 분야이며 學習은 記憶의 양과 질을 통해서만 그 결과를 측정할 수 있다<sup>7)</sup>.

記憶은 세가지 단계로 나뉘는데, 略號化段階 (encoding

stage)에서는 學習과 경험이 획득되며, 貯藏段階 (storage stage)에서는 약호화와 인출사이의 정보저장이 이루어지고, 回想段階 (retrieval stage)에서는 記憶내용을 인출하게 된다<sup>8)</sup>. 다시 말해서 略號化는 神經體系에 작용하는 物理的 대상인 外部刺戟을 記憶이 받아들일 수 있는 符號나 表象의 종류로 정보를 전환시키는 과정이고, 貯藏은 略號화된 정보가 시간이 경과되어도 남아있게 하는 과정이며, 回想은 필요한 때에 정보가 記憶으로부터 회복되는 과정이다<sup>3,13)</sup>.

記憶은 저장과정에 따라 感覺記憶, 短期記憶, 長期記憶의 세 가지 종류로 나눌 수 있다. 感覺記憶은 지각과정과 비슷한 것으로서 자극이 2~3 초동안 記憶흔적으로 남아 있다가 순간적으로 사라지는 記憶이고, 短期記憶은 略號化되어 貯藏되기 전까지의 記憶으로, 입력된 정보 중 주의를 기울인 정보는 短期記憶이 된다. 短期記憶이 반복연습을 통하여 長期記憶 속으로 전이되지 않으면 망각되는데, 記憶의 용량은 7±2개의 정보로 제한된다. 長期記憶은 현재의 의식 속에는 없지만 어딘가 저장되어 있고 상기 가능한 記憶으로 반복연습을 통하여 정보를 체계적으로 조직하여 저장되고 용량이나 지속시간의 기간에 제한이 없다<sup>6,7,8,13)</sup>.

記憶의 장애에는 형태에 따라서 과거의 인상을 지엽적인 것까지도 자새하게 記憶해내는 記憶過剩과 과거의 사실과 다르게 記憶하는 記憶錯誤와 健忘症 등이 있다<sup>15)</sup>.

記憶과 관련된 뇌 構造는 해마(hippocampus), 유두체(mamillary body), 특정부위의 시상핵(thalamic nuclei) 등 邊緣係(lymbic system)와 上行網狀體(ascending reticular formation)인데, 어떠한 단일의 記憶도 腦의 여러 부분에서 저장될 수 있으며, 어떤 한 부분을 제거하면 記憶을 감소시킬 수는 있어도 전체 記憶을 지워버릴 수는 없다는 연구들도 있다<sup>8)</sup>.

韓醫學에서는 記憶의 過程을 [黃帝內經 靈樞 本神編]<sup>20)</sup>에서 “所以任物者謂之心 心有所憶者謂之意 意之所存者謂之志라”하여 記憶과정을 기술하였다. 이는 心이 외부 자극의 접수와 분석을 담당하는 것을 任物이라 표현한 것이다. 또한 意는 意思, 意向의 의미로서 記而不忘, 記憶이라 하여 의식속에서 활동하는 단기기억을 말하며, 憶은 記憶의 의미로서 사물에 대한 개념을 保持하고 回憶하고

再生하는 과정을 의미한다<sup>18)</sup>. 志는 자기의 意思가 확정되어 변치않는 것으로서 久存 事物所以不忘이라하여 意中에서 보존된 것이며 무의식속에 저장되어 있다가 想起가능한 장기기억을 의미한다<sup>5)</sup>.

[東醫寶鑑]<sup>12)</sup>에서는 “意者, 記而不忘者也 志者 專意而移者也”라 하여 意와 志를 記憶으로서 기록하였고, [醫學心悟]<sup>46)</sup>에서는 腎主智 腎虛則智不足 故喜忘其前言이라고 하여 智가 부족하면 잘 잊는다고 하여 智와 記憶의 강한 비례적인 상호 연관성을 나타내었다. 역대의가들은 記憶力이 저하되는 것을 善忘<sup>44)</sup>, 喜忘<sup>35)</sup>, 多忘<sup>30)</sup>, 好忘<sup>31)</sup>, 健忘<sup>28)</sup> 등으로 표현하였고, 그 원인으로 주로 心脾兩虛, 痰飲, 腎虛, 瘀血, 心腎不交, 心虛, 血氣相亂, 七精內傷, 脾虛 등을 들었다<sup>16)</sup>. 健忘症에 관한 최근의 한의학적 연구로는, 崔<sup>26)</sup>의 健忘의 辨證分型에 대한 연구와 류<sup>18)</sup> 등의 記憶障礙에 관한 東·西 醫學的 比較, 研究 등이 있다.

공간에 대한 學習과 記憶능력을 검사하기 위한 실험장치로는 radial arm maze와 Morris water maze가 있는데 radial arm maze는 學習 후 지연시간을 두고 學習에 대한 記憶능력을 검사하는 것으로 短期記憶의 한 유형인 作業記憶을 측정하는 실험장치이고<sup>42)</sup>, Morris water maze는 동물의 空間學習과 그에 대한 空間遷徙能力을 검사하기 위한 장치로서 동물이 주변에 있는 단서들을 사용하여 記憶하는 능력 즉 空間準據記憶을 측정하는 것이다<sup>46)</sup>. 이 과제에서 동물들은 물로 채워진 커다란 수조 내에 숨겨진 逃避臺를 찾는 것을 學習한다. 동물들은 다른 어떤 近接端緒도 이용할 수 없고, 냄새를 추적단서로 사용하는 것도 불가능하므로 검사환경을 단서로 이용하여 자신의 위치를 學習하여 숨겨진 逃避臺를 찾아야한다. 水中迷路內의 逃避臺가 시행에 무관하게 일정한 위치에 설정되어 있으므로 이 과제의 해결에는 空間準據 記憶能力이 필요하다<sup>23,46)</sup>. Morris water maze를 이용한 학습과 기억의 실험에서, Yamazaki 등은 항치매 가능성있는 약물을 투여하여 유의한 결과를 얻었고<sup>45)</sup>, Clark 등은 androgen양 합성물질(Anabolic-androgenic steroid)이 해마의 작용과 空間記憶力에 미치는 영향에 대한 연구를 했다<sup>40)</sup>. Champman 등은 NOS-inhibitor인 L-NAME이 空間學習에 지장을 준다고 했고<sup>39)</sup>, Yonemori<sup>46)</sup> 등은 중뇌동맥(middle cerebral artery)을 막아 대뇌에 허혈

상태를 유발시킨 후 空間記憶障碍을 실험했다.

韓藥물을 이용한 실험에서 李<sup>21)</sup>의 荊防地黃湯을 투여하여, 李<sup>21)</sup>와 趙<sup>25)</sup>는 뇌손상으로 유발시킨 Alzheimer's disease 모델 흰쥐에 調胃升清湯과 荊防地黃湯을 투여해 치매유발 흰쥐의 學習과 記憶에 미치는 영향을 연구했다.

學習과 記憶의 실험에서 실험용 쥐를 처리하는 방법으로는 정상쥐를 이용하는 방법<sup>22)</sup>과 立體定位 施術裝置 (stereotaxic apparatus)를 사용해 시술자가 원하는 정확한 뇌부위에 접근한 후, 腦損傷裝置(lesion maker)를 이용하여 뇌에 전류를 흘려 쥐의 뇌조직을 손상시키는 방법<sup>21)</sup>과 뇌의허혈 상태를 유발시키는 방법<sup>46)</sup>과 腦血流을 감소시키는 NOS inhibitor 투여에 의한 뇌혈류 및 뇌대사의 감소에 의해 학습과 기억능력을 떨어뜨리는 방법등이 있다<sup>39)</sup>.

본 실험에서 흰쥐에 투여된 L-NAME은 空間學習에 손상을 주는 NOS inhibitor이다<sup>39)</sup>. Nitric Oxide(NO)는 기억에 관계하는 물질로서, 주로 뇌의 해마 부위에 영향을 미치며, long-term potentiation(LTP)와 synaptic plasticity에 중요한 역할을 하여 기억과 학습에 영향을 미치는데, L-NAME을 투여해서 NO를 억제시키면 學習과 記憶능력이 저하되어 空間學習 과제를 획득하는데 손상을 받는다<sup>38,39)</sup>.

본 실험에 사용된 星香正氣散은 康<sup>11)</sup>의 <濟衆新編>에 최초로 기록되었고, 臨床에서 中風昏倒, 人事不省, 痰涎壅盛 等症에 함께 調服하는 中風初期의 救急處方<sup>4)</sup>으로 널리 활용되어 왔다. 그 동안의 星香正氣散과 관계있는 연구로 文<sup>19)</sup>은 頭蓋內壓 및 血壓에 미치는 影響을, 安<sup>20)</sup>은 血壓 및 心搏動에 미치는 影響을, 노<sup>17)</sup>는 腦浮腫에 미치는 臨床的 研究를, 趙<sup>25)</sup>는 少陰人 星香正氣散의 效能에 對한 研究를 했다.

본 실험에서는 星香正氣散의 학습과 기억에 미치는 영향을 알아보려고 NOS inhibitor인 L-NAME을 투여하여 學習과 記憶능력을 저하시킨 control군과 L-NAME 투여 쥐에 星香正氣散을 투여한 sample군을 Morris 수중미로 장치를 이용하여 學習실험과 記憶실험을 하였다. 學習실험은 동물이 출발점을 바꾸어가며 하루 8회씩 2일간 총 16회 행하였다. 동물이 출발점에 놓여진 시간부터 逃避臺를 찾아 올라갈 때까지 소요시간을 반응잠재기(latency)라

하고 이를 측정하여 學習결과와 지표로 삼은 결과 총 16회 모두 sample군이 control군에 비해 latency가 짧은 경향을 보였으나 5회와 6회만 통계적으로 유의성이 있었다. 기억검사는 2일간의 학습 후 3일째 시행했는데, 수조에서 逃避臺를 제거한 후 동물들을 N방향으로 유영시켜 총 유영거리와 逃避臺가 있던 위치를 지나간 횟수, 최초 시간, 머문 시간등을 측정하여 記憶성적을 산출한다. 그 결과 운동능력의 차이를 알아보려는 총 유형거리(total distance)는 차이가 없었고, 逃避臺를 지나간 횟수(entry number)는 sample군이 control군 비해 비교적 높았으나 통계적 유의성은 없었다. 逃避臺를 지나간 최초의 시간(first latency)은 sample군이 control군보다 유의성있게 짧았고, ( $p < 0.05$ ) 記憶成績(memory score)의 경우 sample군이 control군보다 유의성있게 높았다. ( $p < 0.05$ ). 이러한 결과는 Yamazaki 등의 실험에서 항치매 가능성 있는 약물을 투여하여 유의한 결과를 얻은 것과 일치하는데, 향후 한약물의 癡呆와 같은 인간의 학습과 기억의 저하에 대한 치료에 응용할 수 있을 것으로 思料된다.

## V. 結 論

星香正氣散의 學習과 記憶에 대한 영향을 규명하기 위해 NOS inhibitor를 투여해 學習과 記憶능력을 저하시킨 쥐에게 星香正氣散을 투여한 후 Morris water maze를 이용하여 學習과 記憶能力을 실험한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 수중미로 장치를 이용한 學習이 진행됨에 따라 세 집단 모두 學習이 향상되었으나, 星香正氣散 투여군이 control에 비하여 學習이 향상되는 경향을 나타내었고 총 16번의 學習 중 5회와 6회의 경우 유의성있게 나타났다 (각각,  $p < 0.05$ ).

2. 수중미로 장치를 이용한 記憶실험결과 逃避臺에 들어간 횟수는 星香正氣散 투여군이 control군에 비해서 많았지만 통계적 유의성은 없었다.

3. 수중미로 장치를 이용한 記憶실험결과 逃避臺에 들어간 최초시간은 星香正氣散 투여군이 control군에 비해

유의성있게 낮았다(p<0.05).

4. 수중미로 장치를 이용한 기억 실험결과, 기억성적이 성향정기산 투여군이 대조군에 비해 유의성있게 높았다 (p<0.05).

이상의 실험결과로 보아 星香正氣散이 NOS inhibitor 를 투여해 學習과 記憶장애를 일으킨 흰쥐의 學習과 記憶力 향상에 효과가 있는 것으로 思料된다.

### 參 考 文 獻

1. 康命吉 : 濟衆新編, 서울, 杏林書院, p. 2, 14, 1971.
2. 慶熙醫療院韓方病院 編 : 韓方基本處方集, 서울, 慶熙醫療院韓方病院 p. 102, 1988.
3. 권석만 외 : 심리학 개론, 서울, 博英社 p58, pp. 106-155, 1996.
4. 金永勳 : 晴崗醫鑑, 서울, 成輔社, p. 219-220, 1984.
5. 大韓東醫生理學會 篇 : 東醫生理學, 서울, 慶熙大出版局, pp. 72-74, 389-409, 1993.
6. 송인섭 외 : 인간이해를 위한 심리학, 상조사, p. 183, pp. 210-211, 1997.
7. 윤진 : 성인·노인심리학, 서울, 중앙적성출판사, pp. 143-144, 154-155, 1985.
8. 장동환, 김영채, 손정락 공역 : 심리학입문, 서울, 博英社, pp. 214-265, 272-314, 1994.
9. 장현갑 외역 : 心理學, 서울, 教育科學社, pp. 93-147, 241-285, 1992.
10. 全國韓醫科大學 本草學教授 共編 : 本草學, 永林社, 서울, pp. 125-126, 129-131, 136-137, 291-294, 301-304, 347-349, 353-354, 448-451, 460-461, 536-537, 540-543, 1982.
11. 周命新 : 醫門寶鑑, 서울, 杏林書院, pp. 488-490, 493-494, p. 505, 513, 516, 1975.
12. 許俊 : 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, p. 95, 147, 1966.
13. 홍대식 : 심리학개론, 서울, 博英社, pp. 229-245, 265-376, 1992.
14. 黃度淵 : 方藥合編, 서울, 南山堂, p. 124, 1978.
15. 黃義完, 金知赫 : 東醫精神醫學, 서울, 現代醫學書籍社, pp. 134-135, p. 315, pp. 605-606, 1989.
16. 김세길, 문병순, 김연두 : 健忘의 原因, 治法, 治方에 對한 文獻的 考察, 대한한의학회지, 13(1):216-221, 1992.
17. 노석선 외 : 星香正氣散이 腦浮腫에 미치는 臨床的 研究, 大韓韓醫學會誌, 11(11):208-215, 1990.
18. 류영수, 최공환 : 기억장애에 관한 동·서의학적 비교·연구, 동의신경정신과학회지, 7(1):155-166, 1996.
19. 文炳淳 : 星香正氣散이 집토끼의 頭蓋內壓 및 血壓에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1989.
20. 安恭立 : 星香正氣散이 집토끼의 血壓 및 心搏動에 미치는 影響, 圓光大學校論文集 2:199-217, 1982.
21. 이응석 : 조위승청탕이 Alzheimer's disease 모델 白鼠의 學習과 記憶에 미치는 影響, 경희대학교 대학원, 1998.
22. 이재혁, 김종우, 황의완, 김현택, 박순권 : 형방지황탕이 흰쥐의 Morris 수중 미로 학습과 기억에 미치는 影響, 경희한대의대 논문집 20(2):195-205, 1997.
23. 정봉교외 2인 : 흰쥐의 내측 중격핵손상이 Morris 수중미로과제의 학습에 미치는 효과, 한국심리학회, 5: 29-44, 1993.
24. 趙晃晟, 高炳熙, 宋一炳 : 少陰人 星香正氣散의 效능에 관한 실험적 연구, 慶熙韓醫大論文集 11:165-174, 1988.
25. 조운숙 : 형방지황탕이 Alzheimer's disease 모델 백서의 학습과 기억에 미치는 影響, 서울, 경희대학교대학원, 1998.
26. 조운숙, 황의완, 김현택, 박순권 : 형방지황탕이 Alzheimer's disease 모델 백서의 학습과 기억에 미치는 影響, 동의신경정신과학회지, 9(1):1-24, 1998.
27. 崔龍俊, 成疆慶, 文炳淳 : 健忘의 辨證分型에 對한 연구, 대한한의학회지, 17(1):374-406, 1996.
28. 光明中醫函授大學 : 黃帝內經講解上券, 光明, 光明日報出版社, p. 245, 1986.
29. 唐宗海 : 血證論, 上海, 上海人民出版社, p. 120, 1976.
30. 馬元臺, 張隱庵 : 黃帝內經素問靈樞合編, 台聯, 國風出版社, p. 57, 58, 464, 532, 1986.
31. 巢元方 : 巢氏諸病源候總論, 臺中, 昭人出版社, p. 534,



- 1975.
32. 孫思邈 : 千金要方, 서울, 大星文化史, pp. 265-266, 1984.
33. 王九思 : 難經集註, 臺灣, 中華書局, p. 187, 1985.
34. 王米渠 : 中醫心理學, 香港, 天津科學技術出版社, p. 150, 1985.
35. 李中梓 : 醫宗必讀, 上海, 上海科學技術出版社. pp. 375-376, 1987.
36. 張仲景 : 仲景全書, 서울, 醫道韓國社, pp. 172-173, 228-229, 1975.
37. 程國彭 : 醫學心悟, 香港, 族風出版社, pp. 209-210, 1961.
38. 河北醫學院 : 靈樞經校釋上冊, 北京, 人民衛生出版社一社影印本, p. 177, 1982.
39. Bhme GA, Bon C, Lemaire M, Reibaud M, Plot O, Stutzmann JM, Doble A, and Blanchard JC : Altered synaptic plasticity and memory formation in nitric oxide synthase inhibitor-treated rats, *Neurobiology*, 90:9191-9194, 1993.
40. Champman PF, Atkins CM, Allen MT, Haley JE, Steinmetz JE: Inhibition of nitric oxide synthesis impairs two different forms of learning, *NeuroReport*, 3:567-570, 1992.
41. Clark AS, Mitre MC, Brinck-Johnsen T : Anabolic-androgenic steroid and adrenal steroid effects on hippocampal plasticity, *Brain Res.*, 679(1):64-71, 1995.
42. Hickey RW, Akino M, Srtausbaugh S, De Courtunn-Myers GM : Use of the Morris water maze and acoustic strattle chamber to evaluate neurologic injury after asphyxial arrest in rats, *Pediatr Res.*, 39(1):77-84, 1996.
43. Morris R : Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rats, *journal of neuroscience Methods*, 11:47-60, 1984.
44. Olton DS: Becker JT, Handemann GE: Hippocampus, space, and memory *Behavioral and Brain Sciences*, 2:313-366, 1979.
45. Olton DS: Mazes, maps and memory, *Amerian Psychologist*, 34:583-596, 1979.
46. Yamazaki M, Matsuoka N, Kuratani K, Ohkubo Y, Yamaguchi I Ibaraki : FR121196, a potential antidementia drug, ameliorates the impaired memory of rat in the Morris water maze, *J Pharmacol Exp Ther*, 272(1):256-263, 1995.
47. Yonemori F, Yamada H, Yamaguchi T, Uemura A, Tamura A :Spatial memory disturbance after focal cerebral ischemia in rat, *J Cereb Blood Flow Metab*, 16(5):973-980, 1996.

=Abstract=

## The Effect of Sunghyangjungkisan on the Learning and memory of Nitric Oxide Synthase Inhibitor-treated rats in the Morris Water Maze.

Jung Hyun Park · Jong-Woo Kim · Wei-Wan Whang

Dept. of Oriental Neuropsychiatry, College of Oriental Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

The purpose of this study was to investigate the effect of Sunhyangjungkisan on the learning and memory ability in rats.

For this purpose we have evoked cerebral dysfunction in rats with NOS inhibitor and then performed the Morris water maze task for each rat.

We have found that Sunghyangjungkisan have some improving effects on impaired learning and memory ability in the NOS inhibitor treated rat. In these improving effects, memory effect was more evident than learning effect.

This result implies that Sunghyangjungkisan may be one of useful prescriptions for treatment of vascular dementia after cerebral ischemia.