

## 安心溫膽湯과 加味溫膽湯이 寒冷·遊泳 스트레스 생쥐의 腦部位別 Monoamines 含量에 미치는 影響

金成浩·黃善美·鄭大奎

경산대학교 한의과대학 신경정신과학 교실

### Effects of the *Ansymondam-tang* and *Gamiondam-tang* on the Regional Brain Monoamines Contents of Cold Swimming Stressed Mice

Sung-Ho Kim · Seon-Mi Hwang · Dae-Kyoo Chung

Dept. of Oriental Neuropsychiatry, College of Oriental Medicine, Kyungsan University, Kyungbuk, Korea

**Objectives** : This study aimed to evaluate the anti-stress effects of *Ansymondam-tang* and *Gamiondam-tang* on the contents of monoamines in the regional brain of mice forced cold swimming stress in 4°C water.

**Methods** : The experimental animals were forced cold swimming stress for 3 minutes, and administered of *Ansymondam-tang*(2.2mg/10g) and *Gamiondam-tang*(0.83mg/10g) extract for 7 days before stress.

The monoamines contents were measured by HPLC method in various part(frontal cortex, hypothalamus, corpus striatum and hippocampus) of mice brain.

**Results** :

1. In frontal cortex, the contents of norepinephrine were increased with statistical significantly in all of the administered group compared to control group. The contents of dopamine and serotonin were increased in *Gamiondam-tang* administered group has a statistical significance.

2. In hypothalamus, the contents of dopamine were increased with statistical significance in all of the administered group compared to control group.

3. In corpus striatum the contents of norepinephrine were decreased and the contents of dopamine were increased with statistical significance in all of the administered group compared to control group. The contents of serotonin were increased in *Gamiondam-tang* administered group has a statistical significance.

4. In hippocampus the contents of norepinephrine were decreased with statistical significance in *Gamiondam-tang* administered group compared to control group. The contents of dopamine were increased in *Ansymondam-tang* administered group has a statistical significance.

**Conclusion** : This study reaches a conclusion that *Ansymondam-tang* and *Gamiondam-tang* has significant effects on reducing and preventing stress in mice. Especially *Gamiondam-tang* is more effective in the statistical significance than *Ansymondam-tang* on the monoamines change in the mice brain.

**Key Words** : stress, *Ansymondam-tang*, *Gamiondam-tang*, monoamine

## I. 緒 論

스트레스란 개인으로 하여금 적응에의 요구를 강요하는 신체적 또는 심리적인 압박상태로, 과도하거나 지속적일 경우 개인의 잠재적 능력을 지나치게 소모시켜 조직적 기능의 파괴, 즉 기능장애를 일으킨다<sup>1)</sup>.

근대의학에서 스트레스에 대한 개념 형성은 “자극인자에 대한 신체의 비특이적인 반응”이라 정의한 Hans Selye<sup>2)</sup>의 이론에 기초하며, 그의 스트레스 기전은 시상하부, 뇌하수체 및 부신피질로 연결되는 신경내분비계의 반응으로 요약할 수 있으며, 생체에 유해한 스트레스 작용을 최소화하기 위하여 경고반응기, 저항단계, 피로기의 과정으로 나누어 설명하였다<sup>2-3)</sup>.

스트레스와 신경내분비계와의 상관성에 관한 연구는 신경생화학을 중심으로 신경해부, 면역계 등 광범위한 분야에서 진행되어 왔으며, 특히 스트레스 자극에 긴박하게 적응하기 위해 대뇌에서 작용하는 monoamines 신경전달물질들의 규명은 스트레스 연구에서 필수적인 요소로 보고되고 있다<sup>4-5)</sup>.

한의학에서 스트레스에 대한 이해는 정신활동의 구체적 표현인 七情과 외계의 변화인 六氣를 病因(stressor)으로 파악하고, 이들 자극에 따르는 인체의 반응을 氣의 변화로 관찰하여 왔다. 따라서 七情과 六氣의 변화는 氣虛, 氣鬱, 氣逆, 血虛, 精損, 五臟의 虛實, 痰涎 혹은 火 등의 병적 요인을 제공하게 된다<sup>6-7)</sup>.

스트레스에 대한 한의학적 연구들은 다양한 한약제의 투여에 따른 항스트레스 효과에 대한 보고가 주류를 이루는데, 특히 스트레스가 뇌 catecholamines 함량의 변화에 미치는 영향에 대하여 車 등<sup>8-9)</sup>은 補血安神湯, 洪<sup>10)</sup>은 滋陰健脾湯,

金<sup>11)</sup>은 清腦湯, 朴<sup>12)</sup>은 六鬱湯, 柳<sup>13)</sup>는 歸脾湯, 宋<sup>14)</sup>은 養心湯, 李<sup>15)</sup>는 逍遙散 등의 처방으로 항스트레스 효과를 입증하였다. 그러나 상기의 실험들은 스트레스 부여방법에 있어 구속의 모델을 택한 것이 대부분이었으며 寒冷·遊泳 등 급격한 환경변화에서의 적응반응 및 스트레스 예방효과에 대한 보고는 거의 없었다.

加味溫膽湯은 孫의 《備急千金要方》<sup>16)</sup>에 溫膽湯이 기재된 이후 疏肝, 理氣, 解鬱, 生脈, 補心하는 약물을 가미하여 心膽虛怯, 觸事易驚, 痰與氣鬱로 인한 제증상에 응용하여 온 처방<sup>17-19)</sup>이며, 安心溫膽湯은 加味溫膽湯에 安神, 補血의 효과를 더욱 증진시키는 약물을 가미하여 心膽虛怯, 怔忡, 煩心, 不眠 등 諸神經症狀에 활용하고 있는 처방이다<sup>18)</sup>.

이에 著者는 安心溫膽湯과 加味溫膽湯이 스트레스로 유발되는 諸疾患의 예방 및 치료에 효과가 있을 것으로 사료되어 생쥐에게 安心溫膽湯投與群과 加味溫膽湯投與群으로 나누어 예방적으로 투여한 후, 4℃ 물에서 寒冷·遊泳 스트레스를 가하고 뇌 부위별(전두대뇌피질, 시상하부, 선조체, 해마)로 norepinephrine, dopamine, serotonin의 함량변화를 High Performance Liquid Chromatography (HPLC)로 측정한 결과 유의한 성적을 얻었기에 보고하는 바이다.

## II. 實 驗

### 1. 재료

#### 1) 약제

실험에 사용된 약제는 慶山大學校 附屬韓方病院에서 買入·精選한 후 사용하였으며, 처방은 《慶山大學校 附屬韓方病院 院內處方集》<sup>18)</sup>에 기재된 安心溫膽湯과 《雜病源流犀燭》<sup>19)</sup>에 수록된 加味溫膽湯으로 내용과 1첩 분량은 다음과 같다.

· 교신저자 : 황선미, 대구광역시 수성구 상동 165번지 경산대학교 부속대구 한방병원 신경정신과 (Tel: 053-770-2082, 016-529-7005, E-mail: haetra@hanmail.net)

① Prescription of Ansymondam-tang(ASO)

Herbs	Pharmacognosy Name	Dose(g)
香附子	<i>Cyperi Rhizoma</i>	8.0
酸棗仁(炒)	<i>Zizyphi Semen</i>	8.0
陳皮	<i>Aurantii nobilis Pericarpium</i>	6.0
當歸	<i>Angelicae gigantis Radix</i>	4.0
元肉	<i>Longanae Arillus</i>	4.0
山藥	<i>Dioscoreae Radix</i>	4.0
白朮	<i>Atractylodis Macrocephalae Rhizoma</i>	4.0
白茯苓	<i>Poria</i>	4.0
遠志	<i>Polygalae Radix</i>	3.0
半夏	<i>Pinelliae Rhizoma</i>	3.0
枳實	<i>Ponciri Fructus</i>	3.0
竹茹	<i>Phyllostachy</i>	3.0
石菖蒲	<i>Acori Rhizoma</i>	3.0
麥門冬	<i>Liriopis Tuber</i>	2.0
柴胡	<i>Bupleuri Radix</i>	2.0
桔梗	<i>Platycodi Radix</i>	2.0
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	2.0
生薑	<i>Zingiberis Rhizoma</i>	6.0
大棗	<i>Zizyphi inermis Fructus</i>	4.0
Total amount		75.0

② Prescription of Gamiondam-tang(GOD)

Herbs	Pharmacognosy Name	Dose(g)
香附子	<i>Cyperi Rhizoma</i>	9.6
陳皮	<i>Aurantii nobilis Pericarpium</i>	4.8
半夏	<i>Pinelliae Rhizoma</i>	3.2
枳實	<i>Ponciri Fructus</i>	3.2
竹茹	<i>Phyllostachy</i>	3.2
人蔘	<i>Ginseng Radix</i>	2.4
白茯苓	<i>Hoelen</i>	2.4
麥門冬	<i>Liriopis Tuber</i>	2.4
柴胡	<i>Bupleuri Radix</i>	2.4
桔梗	<i>Platycodi Radix</i>	2.4
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	1.6
生薑	<i>Zingiberis Rhizoma</i>	6.0
大棗	<i>Zizyphi inermis Fructus</i>	4.0
Total amount		47.6

2) 동물

실험동물은 무게 20 g 의 생후 4-5주된 ICR계 생쥐를 대한실험동물센터에서 공급받아 environment controlled rearing system(DJ1617, 한국)에서 고

형사료(제일제당사)와 물을 충분히 공급하면서 실험실 환경에서 2주간 적응시킨 후 실험에 이용 하였다.

## 2. 방법

### 1) 검액의 제제 및 투여

安心溫膽湯 5첩 분량인 375g과 加味溫膽湯 10첩 분량인 476g을 환류냉각기가 부착된 round flask에 넣고 증류수 2,000ml를 넣어 약 4시간동안 가열한 다음 여과포로 여과한 餘液을 rotary evaporator로 減壓壓縮하여 deep freezer에서 동결시켰다. 동결된 검액을 freeze dryer에서 22시간 동결건조하여 安心溫膽湯과 加味溫膽湯抽出물을 각 66g, 50g을 얻었다.

검액의 투여는 생쥐 체중 10g당 安心溫膽湯과 加味溫膽湯抽出물을 각각 2.2mg과 0.83mg을 증류수 1cc에 녹여 1일 1회 스트레스 부여전 일주일간 같은 시간에 경구투여하였으며, 대조군은 같은 양의 생리식염수를 경구투여하였다.

### 2) 스트레스 부여와 뇌의 부위별 분리

생쥐를 정상군(Normal), 대조군(Control) 및 실험군으로 나누고 실험군은 다시 安心溫膽湯投與群(ASO)과 加味溫膽湯投與群(GOD)으로 구분하였다. 대조군과 실험군은 높이 30cm, 직경 20cm 되는 6개의 원통형의 용기에 물과 얼음을 넣어 4℃가 되게 한 다음 mice를 넣고 3분동안 강제로 游泳 시킨 후, 15분 후에 실험동물을 단두대로 단두하여 각각의 뇌조직을 적출하였다.

적출한 뇌는 brain maps<sup>20)</sup>를 참고하여 뇌를 전방에서 1mm 두께의 관상절편을 만든 후 전두대뇌 피질, 선조체, 시상하부 및 해마부위로 분리하여 화학천칭으로 무게를 측정한다. 다음 -83℃되는 deep freezer에 넣어 보관하였다. 적출한 뇌조직은 분석시까지 5일 이내에 시행하였다.

### 3) 뇌조직 시료의 전처리 방법

분리한 뇌조직은 perchloric acid용액 600 $\mu$ l (0.17M perchloric acid 510 $\mu$ l+2 $\mu$ M DHBA 90 $\mu$ l)에 넣어 sonicator로 균질화하고 4℃에서 10분간 방치한 후 11,000rpm으로 30분간 원심분리하여 상청액을 채취한 후, millipore filter(0.2 $\mu$ m)로 여과하여 HPLC 주입용 시료로 사용하였다.

### 4) Monoamines 정량 방법<sup>21-22)</sup>

Monoamines 정량은 DHBA에 의한 internal standard방법을 사용하였으며, 측정된 수치를 ng/g으로 계산하여 자료로 사용하였다. monoamines 양을 표준화하기 위하여 perchloric acid용액 600 $\mu$ l(0.17M perchloric acid 510 $\mu$ l+2 $\mu$ M DHBA 90 $\mu$ l)에 norepinephrine(Sigma, H-8876, U.S.A.), dopamine(Sigma, H-8502, U.S.A.), serotonin(Sigma, H-7752, U.S.A.)를 각각 1ng씩 넣어 standard로 사용하였고, 특히 DHBA는 internal standard로 사용하였다.

HPLC의 분석을 위한 시약으로는 sodium-phosphate monobasic(NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>), sodium 1-octanesulphonate(SOS), ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)는 특급시약으로 사용하였고, acetonitrile(CH<sub>3</sub>CN)은 HPLC용(Merck Co.)으로 사용하였으며, 물은 3차 증류수를 사용하였다. 조직내에서의 monoamines 추출용 시약으로는 perchloric acid(PCA)를 사용하였다.

### 5) 분석조건

뇌조직 중의 monoamines 함량을 측정하기 위한 HPLC의 조건은 Table I 과 같다.

Table I. Analytical Condition for Brain Monoamine Contents in Mice

Item	Condition
Pump	Model 2350 Pump(ISCO, U.S.A.)
Detector	Model 460 Electrochemical Detector (WATERS, U.S.A.)
Column	$\mu$ -Bondapak C <sub>18</sub> Column (WATER-S, U.S.A.)
Integrator	HP 3395(HEWLETT PACKARD, U.S.A.)
Mobilephase	0.02M sodium phosphate-0.0003M EDTA-0.0008M octane sulfonic acid-9.5% acetonitrile(PH 3.6)
Flow rate	0.8ml/min
Sample volume	10 $\mu$ l
Chart speed	0.35cm/min

6) 통계처리

각 측정치는 통계처리하여 Mean±Standard Error를 구하였고, 실험결과는 Grahpad PRISM (Grahpad software, Inc. U.S.A.)을 이용하여 Student's t-test로 Group간 차이의 유의성 (P<0.05)을 검정하였다.

III. 實驗成績

1. 표준액의 chromatogram

Catecholamines의 양을 표준화하기 위해 perchloric acid용액 600μl(0.17M perchloric acid 510μl+2μM DHBA 90μl)에 norepinephrine, dopamine 및 serotonin을 각각 1ng씩 넣어 표준액의 chromatogram을 그린 결과 각각의 retention time은 norepinephrine이 약 4.7분, dopamine이 약 8.9분, serotonin이 약 16.0분이었다(Fig.1).

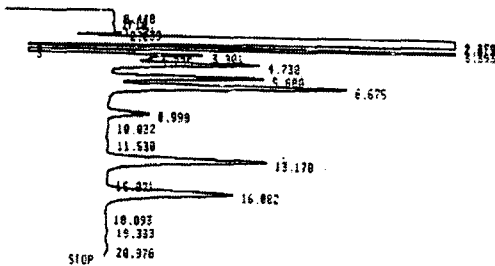


Fig. 1. HPLC chromatogram of monoamine standards

2. 전두대뇌피질내 monoamines 함량의 변화

Norepinephrine 함량을 측정된 결과 정상군은 497.9±34.4ng/g brain tissue, 대조군은 266.6±27.8ng/g brain tissue로 감소를 나타내었으며, 安心溫膽湯投與群은 366.1±25.1ng/g brain tissue, 加味溫膽湯投與群도 374.3±29.9ng/g brain tissue로 대조군에 비하여 유의성(P<0.05)있는 증가를 나타내었다.

Dopamine 함량을 측정된 결과 정상군은 258.0±29.1ng/g brain tissue, 대조군은 143.4±19.8ng/g brain tissue이었으며, 加味溫膽湯投與群에서는 217.2±24.7 ng/g brain tissue로 유의성(P<0.05)있는 증가를 나타내었다.

Serotonin 함량을 측정된 결과 정상군은 944.8±91.7 ng/g brain tissue, 대조군은 659.3±62.9ng/g brain tissue이었으며, 加味溫膽湯投與群에서는 838.1±43.1ng/g brain tissue로 대조군에 비하여 유의성(P<0.05)있는 증가를 나타내었다(Table II, Fig. 2, 3, 4).

Table II. Effects of the Ansymondam-tang and Gamiondam-tang on the Monoamines Contents in Frontal Cortex of Cold swimming Stressed Mice (ng/g wet brain tissue)

Group	Norepinephrine	Dopamine	Serotonin
Normal	497.9±34.4 <sup>a)</sup>	258.0±29.1	944.8±91.7
Control	266.6±27.8	143.4±19.8	659.3±62.9
ASO	366.1±25.1*	153.9±18.8	664.2±58.9
GOD	374.3±29.9*	217.2±24.7*	838.1±43.1*

a) : Mean ± Standard Error

Normal : Unstressed group

Control : Stressed by cold swimming for 3 minutes

ASO : Administration of *Ansymondam-tang* water extracts for 7 days and cold swimming stress for 3 minutes

GOD : Administration of *Gamiondam-tang* water extracts for 7 days and cold swimming stress for 3 minutes

\* : Statistical significance compared with control data

( \* : P<0.05 )

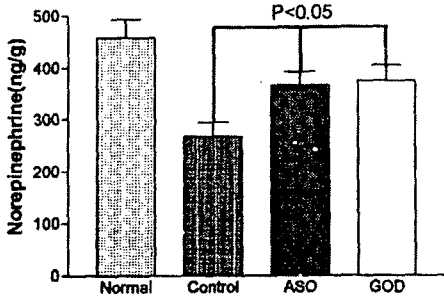


Fig. 2. Change of the norepinephrine contents in frontal cortex of cold swimming stressed mice

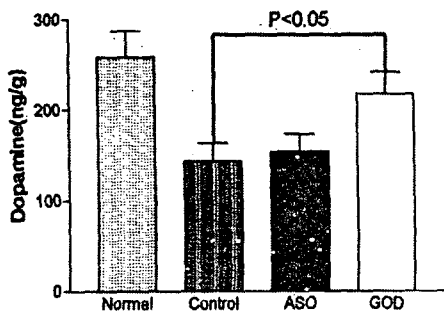


Fig. 3. Change of the dopamine contents in frontal cortex of cold swimming stressed mice

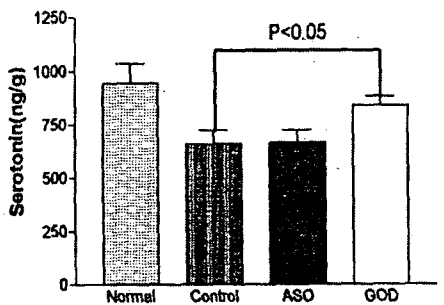


Fig. 4. Change of the serotonin contents in frontal cortex of cold swimming stressed mice

### 3. 시상하부내 monoamines 함량의 변화

Norepinephrine 함량을 측정한 결과 정상군은  $722.3 \pm 46.0$  ng/g brain tissue, 대조군은  $511.6 \pm 67.5$  ng/g brain tissue이었으며, 두 실험군 모두에서 대조군보다 증가하였으나 유의성은 없었다.

Dopamine의 함량을 측정한 결과 정상군은  $549.6 \pm 37.8$  ng/g brain tissue, 대조군은  $268.7 \pm 26.8$  ng/g brain tissue로 감소를 나타내었으며, 安心溫膽湯投與群은  $412.8 \pm 39.9$  ng/g brain tissue, 加味溫膽湯投與群도  $412.8 \pm 39.9$  ng/g brain tissue로 有意性( $P < 0.05$ )있는 증가를 나타내었다.

Serotonin 함량을 측정한 결과 정상군은  $1272 \pm 128.2$  ng/g brain tissue, 대조군에서는  $844.2 \pm 78.3$  ng/g brain tissue이었으며, 두 실험군 모두에서 대조군보다 증가하였으나 유의성은 없었다.

(Table III, Fig. 5, 6, 7).

Table III. Effects of the Ansymondam-tang and Gamiondam-tang on the Monoamines Contents in Hypothalamus of Cold Swimming Stressed Mice (ng/g wet brain tissue)

Group	Norepinephrine	Dopamine	Serotonin
Normal	$722.3 \pm 46.0^a$	$549.6 \pm 37.8$	$1272 \pm 128.2$
Control	$511.6 \pm 67.5$	$268.7 \pm 26.8$	$844.2 \pm 78.3$
ASO	$516.7 \pm 50.5$	$407.6 \pm 46.1^*$	$846.6 \pm 78.0$
GOD	$559.4 \pm 37.7$	$412.8 \pm 39.9^*$	$864.3 \pm 61.7$

a) : Mean  $\pm$  Standard Error

Normal : Unstressed group

Control : Stressed by cold swimming for 3 minutes

ASO : Administration of *Ansymondam-tang* water extracts for 7 days and cold swimming stress for 3 minutes

GOD : Administration of *Gamiondam-tang* water extracts for 7 days and cold swimming stress for 3 minutes

\* : Statistical significance compared with control data (\* ;  $P < 0.05$ )

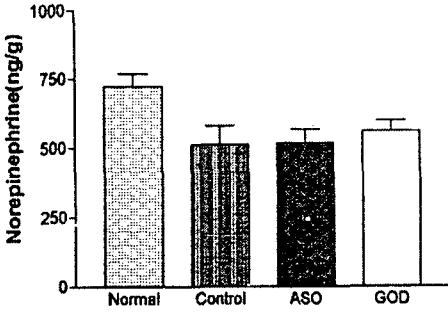


Fig. 5. Change of the norepinephrine contents in hypothalamus of cold swimming stressed mice

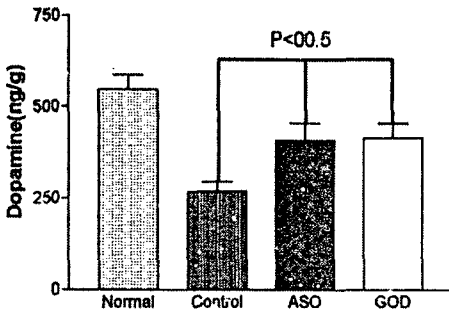


Fig. 6. Change of the dopamine contents in hypothalamus of cold swimming stressed mice

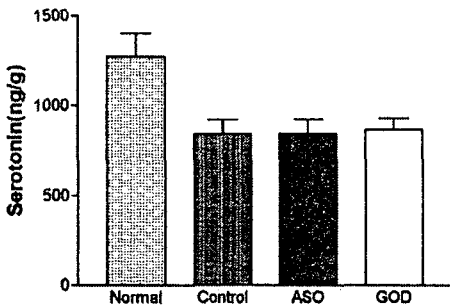


Fig. 7. Change of the serotonin contents in hypothalamus of cold swimming stressed mice

#### 4. 선조체내 monoamines 함량의 변화

Norepinephrine 함량을 측정한 결과 정상군은  $403.9 \pm 48.1$  ng/g brain tissue, 대조군은  $607.4 \pm 50.3$  ng/g brain tissue로 증가를 나타내었으며, 安心溫膽湯投與群은  $413.1 \pm 30.6$  ng/g brain tissue, 加味溫膽湯投與群에서는  $453.4 \pm 41.8$  ng/g brain tissue로 대조군보다 유의성있는 감소를 나타내었다.

Dopamine의 함량을 측정한 결과 정상군은  $5036 \pm 266.3$  ng/g brain tissue, 대조군은  $3048 \pm 345.5$  ng/g brain tissue이었다. 安心溫膽湯投與群에서는  $4086 \pm 307.6$  ng/g brain tissue, 加味溫膽湯投與群에서도  $4363 \pm 291.2$  ng/g brain tissue로 대조군 보다 유의성( $P < 0.05$ ) 있는 증가를 하였다.

Serotonin의 함량을 측정한 결과 정상군은  $792.1 \pm 41.4$  ng/g brain tissue, 대조군은  $467.0 \pm 25.7$  ng/g brain tissue이었으며, 加味溫膽湯投與群에서는  $610.3 \pm 58.8$  ng/g brain tissue로 대조군보다 유의성( $P < 0.05$ ) 있는 증가를 하였다(Table IV, Fig. 8, 9, 10).

Table IV. Effects of the *Ansymondam-tang* and *Gamiondam-tang* on the Monoamines Contents in Striatum of Cold Swimming Stressed Mice (ng/g wet brain tissue)

Group	Norepinephrine	Dopamine	Serotonin
Normal	$403.9 \pm 48.1^a)$	$5036 \pm 266.3$	$792.1 \pm 41.4$
Control	$607.0 \pm 50.9$	$3048 \pm 345.5$	$467.0 \pm 25.7$
ASO	$413.1 \pm 30.6^{**}$	$4086 \pm 307.6^*$	$498.1 \pm 42.9$
GOD	$453.4 \pm 41.8^*$	$4363 \pm 291.2^*$	$610.3 \pm 58.8^*$

a) : Mean  $\pm$  Standard Error

Normal : Unstressed group

Control : Stressed by cold swimming for 3 minutes

ASO : Administration of *Ansymondam-tang* water extracts for 7 days and cold swimming stress for 3 minutes

GOD : Administration of *Gamiondam-tang* water extracts for 7 days and cold swimming stress for 3 minutes

\* : Statistical significance compared with control data

( \* :  $P < 0.05$ , \*\* :  $P < 0.01$  )

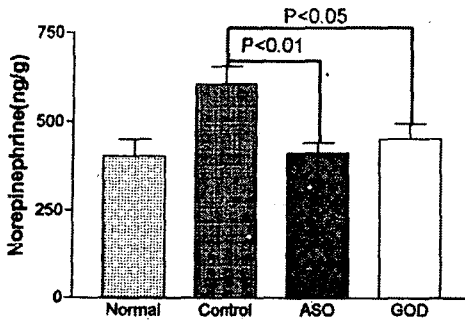


Fig. 8. Change of the norepinephrine contents in striatum of cold swimming stressed mice

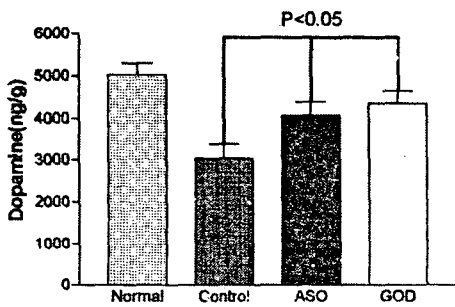


Fig. 9. Change of the dopamine contents in striatum of cold swimming stressed mice

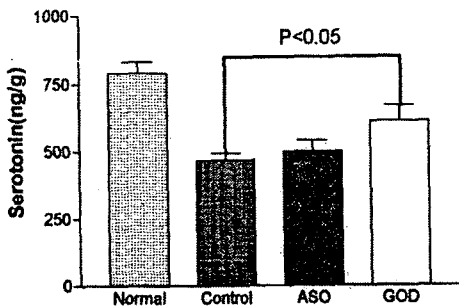


Fig. 10. Change of the serotonin contents in striatum of cold swimming stressed mice

### 5. 해마내 monoamines 함량의 변화

Norepinephrine 함량을 측정한 결과 정상군은  $376.7 \pm 26.8$  ng/g brain tissue, 대조군은  $550.5 \pm 52.6$  ng/g brain tissue이었으며, 加味溫膽湯投與群에서는  $404.7 \pm 35.3$  ng/g brain tissue로 유의성 ( $P < 0.05$ ) 있는 감소를 나타내었다.

Dopamine의 함량을 측정한 결과 정상군은  $316.4 \pm 15.1$  ng/g brain tissue, 대조군은  $216.1 \pm 22.2$  ng/g brain tissue이었고, 安心溫膽湯投與群은  $287.3 \pm 22.4$  ng/g brain tissue로 유의성 ( $P < 0.05$ ) 있는 증가를 나타내었다.

Serotonin의 함량을 측정한 결과 정상군은  $566.5 \pm 51.3$  ng/g brain tissue, 대조군은  $423.2 \pm 37.2$  ng/g brain tissue로 감소를 나타내었으며, 두 실험군 모두에서 대조군보다 증가하였으나 유의성은 없었다 (Table V, Fig. 11, 12, 13).

Table V. Effects of the *Ansymondam-tang* and *Gamiondam-tang* on the Monoamines Contents in Hippocampus of Cold Swimming Stressed Mice (ng/g wet brain tissue)

Group	Norepinephrine	Dopamine	Serotonin
Normal	$376.7 \pm 26.8^a$	$316.4 \pm 15.1$	$566.5 \pm 51.3$
Control	$550.5 \pm 52.6$	$216.1 \pm 22.2$	$423.2 \pm 37.2$
ASO	$424.9 \pm 40.0$	$287.3 \pm 22.4^*$	$426.2 \pm 27.5$
GOD	$404.7 \pm 35.3^*$	$255.9 \pm 21.4$	$453.0 \pm 44.0$

a) : Mean  $\pm$  Standard Error

Normal : Unstressed group

Control : Stressed by cold swimming for 3 minutes

ASO : Administration of *Ansymondam-tang* water extracts for 7 days and cold swimming stress for 3 minutes

GOD : Administration of *Gamiondam-tang* water extracts for 7 days and cold swimming stress for 3 minutes

\* : Statistical significance compared with control data

( \* ;  $P < 0.05$  )



#### IV. 考 察

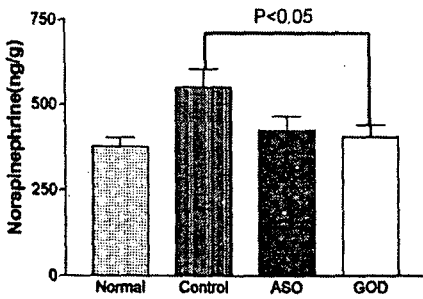


Fig. 11. Change of the norepinephrine contents in hippocampus of cold swimming stressed mice

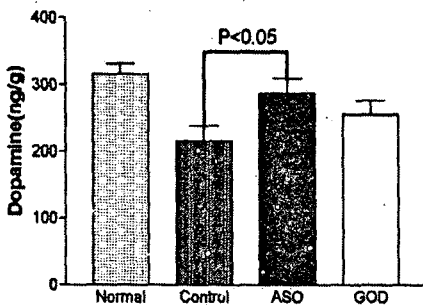


Fig. 12. Change of the dopamine contents in hippocampus of cold swimming stressed mice

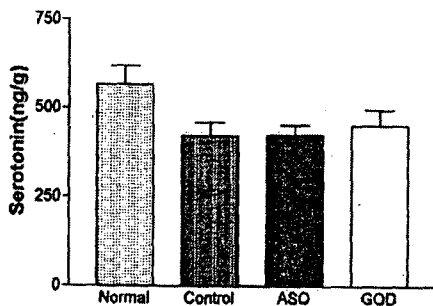


Fig. 13. Change of the serotonin contents in hippocampus of cold swimming stressed mice

한의학에서의 스트레스 개념은 天人相應의 自然觀과 心身一如의 認識論을 기초로 하여, 인체를 小宇宙로 보고 인간의 생활양식과 생존의 지속을 자연과의 적응관계로 이해하였으며, 神形一體의 사고에서 인체의 五臟을 五神과 七情에 연결하여 臟器와 감정 스트레스의 관련성을 설명하고 있다<sup>23)</sup>. 이를 《素問·舉痛論》<sup>24)</sup>에서는 스트레스에 대한 인체의 반응을 정신활동의 구체적 표현인 七情과 外氣의 변화로 파악하여 “怒則氣上 喜則氣緩 悲則氣消 恐則氣下 驚則氣亂 思則氣結 寒則氣收 熱則氣泄 勞則氣耗”라 했고, 《素問·陰陽應象大論》<sup>24)</sup>에서는 “喜傷心 怒傷肝 思傷脾 憂傷肺 恐傷腎”이라는 표현으로 감정 스트레스와 內臟의 生理機能과의 상관성을 언급하고 있다. 따라서 감정이나 外氣의 변화가 하나의 스트레스 인자로 작용되며 그 반응으로서 나타나는 현상이 氣의 변화이며, 그 症候에 따라서 七氣, 九氣, 氣鬱, 氣逆 등의 스트레스 현상으로 분류하고, 氣虛, 氣鬱, 氣의 循環障礙, 血虛, 精損, 五臟의 虛實, 痰涎 혹은 火 등의 병적 요인을 제공하게 된다고 인식하고 있다<sup>6-7)</sup>.

스트레스와 신경내분비계의 상관성에 대한 연구의 기초는 Selye<sup>2)</sup>가 생리반응 현상으로서의 스트레스에 대한 기전을 시상하부-뇌하수체-부신을 軸으로 하는 신경내분비계의 반응으로 정립한 이래로 정신생리학, 신경생화학, 신경해부학, 면역학, 심리학 등 광범위한 분야에서의 연구를 통해 공포, 노여움, 분노 혹은 혐오스런 환경에 의하여 뇌하수체-부신 축의 내분비계가 증가되거나 억제됨이 알려지게 되었으며, 이는 체내 ACTH 조절과 연관성이 있다고 하였다<sup>2-4)</sup>.

대뇌에 존재하는 신경전달물질의 기능에 관해 살펴보면 catecholamine은 교감신경계를 흥분시키고 이어서 뇌하수체를 통하여 부신수질로 하여금 epinephrine, norepinephrine을 혈액속으로 방출시키고, epinephrine이 곧 cortisol 분비를 증가시켜 응급상황에 대처하도록 돕는 기능을 한다<sup>25)</sup>. Epinephrine은 교감신경성 응급호르몬으로서 부

신수질에서 생성되는 catecholamine의 85%를 차지하고 있으며 연수와 척수, 시상하부에서 기초 대사와 체온 및 혈압조절 등에 관여하는 교감신경자극 호르몬을 분비하게 되는데, 스트레스로 인해 과잉분비되면 혈압상승과 발한과다, 위장관의 운동성을 감소시키는 작용을 한다.<sup>3,25)</sup>

Norepinephrine은 교감신경중동 전달체의 역할을 하며 교감신경섬유에 함유된 catecholamine 중 97%를 차지하며, 뇌의 창반핵(locus caeruleus)에서 기시하여 시상하부, 변연계, 대뇌피질 등의 뇌 전체에서 경로를 가지며 감정, 주의, 각성상태와 관계하며 특히 불안, 각성 등의 정신장애의 주요 원인이 된다.<sup>5)</sup>

Dopamine은 시상하부, 흑질, 선조체(corpus striatum)에 분포하는데 특히, 미상핵에 고농도로 함유되어 있다. 뇌를 각성시키고 운동기능에 관여하며 과부족은 무도병과 파킨슨증후군을 유발시키며, 정신기능과 관계가 있어 정신분열병에서는 이상방출을 보이며 특히, 각성제, 환각제, 마약의 쾌감과 관련된 장소로 알려져 있다.<sup>5,25)</sup>

Serotonin은 뇌의 송과선과 뇌교의 대방선핵(nucleus raphe magnus)에 주로 분포하며 여기서 기시하여 기저신경질, 변연계, 대뇌피질, 시상, 소뇌, 뇌간 등으로의 경로를 가지며 감정, 공격성, 각성과 수면, 불안 그리고 강박장애, 환각으로 인한 행동이상 및 체온조절 등에 관여하고 있다.<sup>5)</sup>

한의학에 있어 스트레스에 관한 실험연구들을 살펴보면, 拘束이나 寒冷, 高溫, 騒音, 遊泳, 電氣 shock 등의 신체적 자극 또는 공포나 불안과 같은 정신적 자극을 가하고 각각의 韓藥劑를 투여하여 체중의 변화 및 위궤양의 발생정도, glucose와 효소 등의 혈액학적 변화, 요중 catecholamine의 측정, 혈중 catecholamine 함량의 변화, 뇌부위별 catecholamine 함량변화 등 다양한 측정지표로 抗스트레스 효과를 보고한 바 있다.

溫膽湯은 唐代 孫의 《備急千金要方》<sup>16)</sup>에 “治大病後 虛煩不得眠 此膽寒故也 此藥主之 又治驚悸”라 하여 처음 수록된 후 心膽虛怯으로 인한 驚悸, 怔忡, 不眠, 多夢, 胸悶, 不安 등의 증상에

理痰氣하여 肝膽木氣를 疎泄할 목적으로 구성된 처방으로, 최근에는 心臟病 및 高血壓, 神經衰弱, 老人性痴呆, 眩暈, 癲症 등에도 널리 응용하고 있는 처방이다.<sup>17,26)</sup>

《雜病源流犀燭》<sup>19)</sup>의 加味溫膽湯은 溫膽湯에 香附子, 人蔘, 柴胡, 麥門冬, 桔梗을 가한 方劑로 香附子와 白茯苓은 氣鬱을 解하여 水升火降하며, 香附子와 柴胡는 疏肝解鬱, 人蔘과 麥門冬은 生脈補心, 桔梗은 理氣化痰하여 痰涎과 氣가 相搏하여 발생하는 諸證을 治한다.<sup>17)</sup>

安心溫膽湯은 《慶山大學校 附屬韓方病院 院內處方集》<sup>18)</sup>에 기재된 처방으로 心膽虛怯, 怔忡, 煩心, 不眠 등에 活用되며 加味溫膽湯에서 人蔘, 柴胡, 麥門冬, 桔梗을 去하고 酸棗仁, 元肉, 遠志, 石菖蒲, 當歸, 山藥, 白朮을 加하여 補心安神, 補血益氣의 효과를 더욱 증대시킬 목적으로 구성된 처방이다.

加味溫膽湯과 유관한 실험연구로는, 金<sup>27)</sup>의 溫膽湯이 중추억제작용에 관한 연구, 金<sup>28)</sup>의 淸心溫膽湯의 효능에 관한 실험적 연구, 任 등<sup>29-30)</sup>의 溫膽湯이 심장기능에 미치는 영향, 鄭<sup>31)</sup>의 溫膽湯이 뇌조직의 산화작용에 미치는 영향, 金 등<sup>32-33)</sup>의 歸脾溫膽湯의 抗stress효과 및 면역반응에 관한 실험적 연구 등이 있었으나, 加味溫膽湯과 安心溫膽湯의 뇌 monoamines 함량 변화와 관련된 실험적 연구는 접할 수 없었다. 따라서 加味溫膽湯과 安心溫膽湯의 치료목표가 되는 心膽虛怯, 觸事易驚의 증상이 돌발적이고 긴박한 스트레스로 유발되는 不安, 恐怖, 興奮, 心悸, 怔忡 등 諸神經症狀과 부합하는 면이 있을 것으로 추정되어 생쥐에게 安心溫膽湯抽出物과 加味溫膽湯抽出物을 나누어 예방적으로 투여하고 寒冷·遊泳 스트레스를 가한 후, 뇌부위별 monoamines의 함량 변화를 관찰한 결과는 다음과 같았다.

Norepinephrine의 함량은 대뇌피질과 시상하부에서 대조군은 정상군보다 감소하였으며, 대뇌피질에서 모든 실험군은 대조군에 비하여 유의성 있는 증가를 나타내었고, 시상하부에서는 두 실험군 모두 증가 하였으나 유의성은 없었다. 선조체와 해마에서는 대조군이 정상군 보다 증가하였

으며, 선조체에서는 모든 실험군이 대조군에 비하여 유의성있는 감소를 보였고, 해마에서는 加味溫膽湯投與群에서 대조군에 비하여 유의한 감소를 보였다.

Dopamine의 함량은 대뇌피질, 시상하부, 선조체, 해마에서 대조군은 정상군 보다 감소하였으며, 대뇌피질에서는 加味溫膽湯投與群에서, 시상하부와 선조체에서는 모든 실험군이 유의성있는 증가를 나타내었고, 해마에서는 安心溫膽湯投與群에서 대조군에 비하여 유의성있는 증가를 하였다.

Serotonin 함량은 대뇌피질, 시상하부, 선조체, 해마에서 대조군은 정상군 보다 감소하였으며, 대뇌피질과 선조체에서 加味溫膽湯投與群만 각각 유의성있는 증가를 보였다.

스트레스와 뇌부위별 amine신경전달물질의 변화를 관찰하기 위한 한의학 실험들은 지금까지 다양한 한약투여로 예방적 혹은 스트레스 부여 후 치료효과를 목적으로 꾸준히 연구되어 왔다. 그러나 뇌 catecholamine 함량과 관련된 실험의 모델은 李<sup>17)</sup>의 論考以外는 대부분 拘束스트레스 부여방법으로 실시하였고, 그 반응은 정상군에 비하여 대조군에서 뇌 catecholamine 함량이 증가한 상태에서 실험군의 약물투여로 증가의 억제 를 통한 恒常性을 유지하는 결과를 나타내는 실험이었다.

Anisman과 Zacharko<sup>34)</sup>는 급박한 uncontrollable shock에 노출되면 적응반응보다는 대뇌 회로의 감각현상이 일어남으로 가벼운 스트레스 상황에서도 뚜렷한 대뇌 norepinephrine과 5-HT(serotonin)의 감소가 나타나는 원인이 되기도 한다고 하였는데, 이는 norepinephrine과 serotonin의 합성보다 소모와 이용요구가 많아진 것으로 설명되고 있다. 또한 정도의 스트레스는 dopamine의 변화에 별다른 영향을 주지 않지만, 스트레스의 정도가 강하여짐에 따라 dopamine의 감소가 나타난다고 하였다. 그러나 dopamine의 변화는 norepinephrine의 변화보다는 뚜렷하지 않았다고 보고하였다. 따라서 寒冷·遊泳과 같은 긴급한 스트레스 상황에서 대부분 대조군의 수치가 정상

군보다 감소한 상태에서 본 실험군들은 유의한 증가를 나타내었다. 본 실험의 뇌부위별 monoamines 함량변화는 급격한 자극이었다는 측면에서 Anisman<sup>34)</sup>등의 보고와 일치하였으나, 선조체와 해마에서의 norepinephrine 함량만은 정상군보다 대조군에서 오히려 증가한 것은 앞으로 더욱 다양한 스트레스 모델 등을 통해 研究되어질 필요성이 있다고 사료된다.

한편 拘束의 모델은 대체로 補血安神 위주의 처방으로 만성적인 스트레스에 대한 諸神經症狀의 해소에 有意하졌고, 寒冷·遊泳 스트레스는 理氣解鬱 위주의 약물을 투여했다는 면에서 긴박하고 돌발적인 상황에서 초래하는 諸神經症狀에 활용할 수 있을 것으로 여겨진다.

이상을 종합해 보면 뇌의 부위별에 따라 安心溫膽湯과 加味溫膽湯의 작용하는 효능의 차이는 있었으나 모두 monoamines 함량변화 예방에 유의함이 있었고, 특히 加味溫膽湯이 安心溫膽湯보다 유의성있는 결과를 나타내었다. 이것으로 보아 安心溫膽湯과 加味溫膽湯은 不安, 焦燥, 易驚, 驚悸 등의 스트레스로 인한 諸症狀의 예방 및 스트레스 억제작용에 좋은 효과가 있을 것으로 사료된다.

## V. 結 論

安心溫膽湯 및 加味溫膽湯의 스트레스 예방 효과를 관찰하기 위해서 安心溫膽湯抽出物과 加味溫膽湯抽出物을 투여한 생쥐에게 4℃ 물에서 寒冷·遊泳 스트레스를 가한 후 뇌부위별 monoamines 함량 변화를 측정된 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 전두대뇌피질에서 norepinephrine 함량은 대조군에 비하여 모든 실험군에서 유의성있는 증가를 나타내었으며, dopamine과 serotonin 함량은 加味溫膽湯投與群에서 증가하여 유의성이 인정되었다.

2. 시상하부내에서 dopamine 함량은 대조군에 비하여 모든 실험군에서 유의성있는 증가를 나타내었다.

3. 선조체내에서 norepinephrine 함량은 대조군에 비하여 모든 실험군에서 유의성있는 감소를 보였고, dopamine 함량은 모든 실험군에서 유의성있는 증가를 하였으며, serotonin 함량은 加味溫膽湯投與群에서 유의성이 인정되었다.

4. 해마내에서 norepinephrine 함량은 대조군에 비하여 加味溫膽湯投與群에서 유의성있는 감소를 나타내었고, dopamine 함량은 安心溫膽湯投與群에서 유의성있는 증가를 나타내었고, serotonin 함량은 모든 실험군에서 증가하였으나 유의성은 인정되지 않았다.

이상과 같은 실험 결과로 보아 安心溫膽湯 및 加味溫膽湯은 抗스트레스 및 스트레스 예방효과에 유의한 효능이 있는 것으로 사료된다.

## 參 考 文 獻

1. 李丙允. 精神醫學辭典. 서울:一潮閣. 1990: 272.
2. Selye, H.. The stress of life. Toronto: Longmans Green and Co. 1958:1-50.
3. 백인호. Stress에 따른 生物學的 反應. 漢陽大學校 精神健康研究. 1991;10:51-64.
4. 楊秉煥. 스트레스와 精神神經內分泌學. 漢陽大學校 精神健康研究. 1985;3:81-89.
5. 민성길. 최신정신의학. 서울:一潮閣. 1993: 18-33, 201-202.
6. 黃義完. 心身症. 서울:杏林出版. 1985: 21-29, 33-34, 43-50.
7. 黃義完, 金知赫. 東醫精神醫學. 서울:現代醫學書籍社. 1987:54, 99-109, 651-654, 783.
8. 車倫周. 補血安神湯이 拘束스트레스 생쥐의腦 Catecholamine 含量에 미치는 影響. 慶熙大學校 大學院. 1991.
9. 金知昱. 補血安神湯이 拘束Stress 생쥐의 腦部位別 Catecholamine 含量에 미치는 影響. 慶熙大學校 大學院. 1993.
10. 洪大成. 滋陰健脾湯이 拘束스트레스 생쥐의 腦 Catecholamine 含量 및 體重에 미치는 影響. 慶熙大學校 大學院. 1992.
11. 金點洙. 清腦湯이 拘束Stress 생쥐의 腦部位別 Catecholamine 含量에 미치는 影響. 慶熙大學校 大學院. 1993.
12. 朴炯瑄. 六鬱湯이 구속스트레스 생쥐의 체중, 一장기중량 및 腦 Catecholamine 含量에 미치는 影響. 慶熙大學校 大學院. 1994.
13. 柳在奎. 歸脾湯과 Ascorbic Acid가 熱 및 遊泳 Stress Guinea Pig의 腦 Catecholamine 含量에 미치는 影響. 慶熙大學校 大學院. 1994.
14. 宋必正. 養心湯 및 養心湯加柿葉이 拘束스트레스 흰쥐의 腦部位別 Catecholamine 含量에 미치는 影響. 慶山大學校 大學院. 1997.
15. 李政祐. 逍遙散과 清肝逍遙散이 스트레스 생쥐의 腦部位別 Monoamines 含量에 미치는 影響. 慶山大學校 大學院. 1999.
16. 孫思邈. 備急千金要方. 北京:人民衛生出版社. 1982:217.
17. 尹吉榮. 東醫臨床方劑學. 서울:明寶出版社. 1985:106-107.
18. 慶山大學校 韓醫科大學. 院內處方集. 大邱:대진출판문화사. 1990:123.
19. 沈金鰲. 雜病源流犀燭. 北京:中國中醫藥出版社. 1994:83.
20. Swanson, L.W.. Brain Maps(Structure of the Rat Brain). Amsterdam:Elsevier Science. 1996.
21. Jeneda, N., Asano, M., and Nagatsu, T.. Simple method for the simultaneous determination of acetylcholine, choline, noradrenaline, dopamine and serotonin in brain tissue by high performance liquid

- chromatography with electrochemical detection, J. of Chromatography. 1986; 360:211-218.
22. Suleiman, S., and Leroy, B.C.. Determination of serotonin and dopamine in mouse brain tissue by high performance liquid chromatography with electrochemical detection. Analytic Chemistry. 1977;49: 354-359.
  23. 金鍾佑. Stress의 韓醫學的 理解. 東醫神經精神科學會誌. 1993;4(1):19-26.
  24. 楊維傑. 黃帝內經素問譯解. 서울:成輔社. 1980 :52, 77, 305-306.
  25. 閔獻基. 臨床內分泌學. 서울:高麗醫學. 1990 :337-345.
  26. 黃志孝. 溫膽湯의 臨床運用體會. 山東中醫雜誌. 1992;11:29.
  27. 金昌德. 溫膽湯 수정역기스의 中樞抑制作用에 關한 研究. 慶熙大學校 大學院. 1980.
  28. 金仁燮. 清心溫膽湯의 效能에 關한 實驗的 研究. 慶熙大學校 大學院. 1992.
  29. 任坡模. 溫膽湯 煎湯液이 心臟機能에 미치는 影響. 원광한의학. 1993;3(1):100-113,
  30. 成彊慶. 溫膽湯 煎湯液이 家兔의 心血管系에 미치는 影響. 원광한의학. 1994; 4(1): 54-83.
  31. 鄭仁哲. 溫膽湯이 腦組織의 酸化作用에 미치는 影響. 東醫神經精神科學會誌. 1997;8 (2):51-62.
  32. 曹眞榮. 歸脾溫膽湯이 흰쥐의 抗스트레스와 免疫反應에 미치는 影響. 東醫神經精神科學會誌. 1995;6(1):1-17.
  33. 金斗煥 : 歸脾溫膽湯의 抗스트레스 效果에 대한 實驗的 研究, 慶熙韓醫大 論文集, 9:523, 1986.
  34. Gisler, R.H.. Stress and hormonal regulation of the immune response in mice. Ann. Neurol. 1974;8:520-555.