

원 저

薏苡仁이 생쥐의 기아 Stress에 미치는 影響

홍서영, 임형호, 이태희¹⁾

경원대학교 한의과대학 한방재활의학과 교실, 경원대학교 한의과대학 방제학교실¹⁾

Effect of *Coicis Semen* on Starvation Stress in Mice

Seo-Young Hong, Hyung-Ho Lim, Tea-Hee Lee¹⁾

Department of Oriental Rehabilitation Medicine,
Department of Formulae Pharmacology College of Oriental Medicine, Kyungwon University¹⁾

Objective : In 2001, the rate of obesity in Korea reached 30.6%. There are many therapeutic ways to reduce body weight, such as low and very low calorie diet, exercise therapy, behavior modification therapy, etc. However, in many cases the patients feel stress under obesity treatment because of starvation. This study was aimed to evaluate the anti-starvation stress effect of *Coicis Semen* on mice.

Methods : First, the mice were divided into 6 groups: Normal (group with no starvation), Control (administrated normal saline 6 times before starting 36 hours starvation), and Samples A, B, C, and D (administrated 0.25, 0.5, 1.0, 3.0 g/kg *Coicis Semen* respectively 6 times before starting 36 hours starvation). Then the plasma corticosterone level and rectal temperature were measured. The norepinephrine, dopamine, DOPAC (dihydroxy-phenylacetic acid), 5-HT (5-hydroxytryptamine) and 5-HIAA (5-hydroxy-indole-acetic acid) in the hypothalamus were measured by the HPLC method.

Results :

1. The rectal temperature in Sample group D showed a significant difference ($P<0.05$) compared with the Control group.
2. The DOPAC in Sample groups A, C and D showed the significant difference ($P<0.05$) compared with the Control group.

Conclusion : It might be recognized that *Coicis Semen* has an anti-starvation stress effect. (*J Korean Oriental Med* 2003;24(3):23-34)

Key Words: Obesity, *Coicis Semen*, starvation stress, corticosterone, monoamines

서 론

비만이란 체내에 지방이 과잉 축적된 상태로, 과도한 칼로리 섭취, 운동부족, 내분비 질환, 스트레스 등의 사회적 요인, 유전 등이 원인이 된다¹⁾.

2001년 국민 영양조사에서 20세 이상의 성인 중 30.6% 이상이 비만일 정도로 이환 환자의 수가 증가하는 추세이며²⁾, 당뇨, 고혈압, 고지혈증 등을 유발하

· 접수 : 2003년 4월 3일 · 논문심사 : 2003년 4월 14일
 · 채택 : 2003년 5월 29일
 · 교신저자 : 홍서영, 서울특별시 송파구 송파동 20-8 경원대학교 부속 한방병원 재활의학과 교실
 (Tel: 02-425-3456(교515), Fax: 02-425-3560 E-mail: mail:hongseoyoung@netian.com)

는 4대 성인병의 하나로 현대인의 중요 관심사가 되고 있다³⁾.

한의학에서는 肥滿의 원인을 膏粱厚味の 섭취^{4,5)}와 氣虛, 濕痰^{6,9)}으로 보고 補氣健脾, 去痰化濕¹⁰⁾하는 治法을 응용하였다.

현재 임상에서 비만 치료를 위해 식이요법, 운동요법, 행동수정요법, 약물요법, 수술요법¹¹⁾, 鍼灸요법¹²⁾ 등을 병행하고 있다. 식이요법 시 가장 어려움을 호소하는 공복감¹³⁾ 등을 극복하기 위해 식욕억제제나 위장 팽만제 등을 겹하거나 각종 다이어트 식품이 유행되기도 하나 일시적인 효과 및 부작용으로 인한 문제점이 있으며¹³⁾, 耳鍼, 한약 등을 통해 식욕을 억제시키고 減食으로 인한 고통을 줄이려는 노력이 계속되고 있다^{11,14)}.

薏苡仁(*Coicis Semen*)은 禾本科(벼과: Poaceae)에 속한 일년생 또는 다년생 초본인 울무[*Coix lacrimajobi var. mayuen*(ROMAN) STAPF]의 성숙한 種仁을 건조한 것으로, 性味는 甘淡·涼·無毒하고 脾胃肺經에 歸經하며 健脾¹⁵⁾濕, 除痺止瀉, 清熱排膿의 효능을 가지는 利水¹⁶⁾藥이다. 주로 水腫脚氣, 小便不利, 濕痺拘攣 등에 응용되고 있다^{15,16)}.

지금까지 體減薏苡仁湯, 肥減丸 등 薏苡仁이 주가 되는 처방에 대한 연구 결과 비만 치료에 있어 유의한 효과가 있음을 보고¹⁷⁾하였으나 식이 제한으로 인한 공복감 억제에 대한 연구는 미흡하였다.

이에 연구자는 薏苡仁이 비만 처방의 주된 구성 약제로 健脾¹⁵⁾濕의 작용이 있어 비만 치료시 공복감으로 인한 고통을 감소시킬 것으로 사료되어 생쥐에게 薏苡仁 추출물을 투여하고 기아 stress를 가한 후 혈장 내 corticosterone, 직장온도 및 시상하부 내 monoamine 함량을 HPLC로 측정하여 결과 유의한 성적을 얻었기에 보고하는 바이다.

실 험

1. 材料

1) 藥材

薏苡仁[*Coix lacrimajobi var. mayuen*(ROMAN)

STAPF]은 暎園大學校 附屬韓方病院 調劑室에서 제공받아 사용하였다.

2) 動物

동물은 명진실험동물센터에서 4~5 週齡의 ICR계 수컷 생쥐를 분양 받아 온도 22±2℃, 습도 53±3%, 밤낮을 12 시간씩 조절된 실험실 환경에서 2주간 적응시킨 후 체중 20~30g 범위의 생쥐를 선정하여 사용하였다.

3) 試藥

試藥	製造會社	製造國
Norepinephrine	Sigma Co.	USA
3,4-Dihydroxyphenethylamine(Dopamine)	Sigma Co.	USA
Dihydroxy-Phenylacetic Acid(DOPAC)	Sigma Co.	USA
5-Hydroxytryptamine(5-HT)	Sigma Co.	USA
5-Hydroxy-Indole-Acetic Acid(5-HIAA)	Sigma Co.	USA
3,4-Dihydroxybenzylamine(DHBA)	Sigma Co.	USA
Methylene Chloride(HPLC grade)	Mallinckrodt Baker Co.	USA
Sulfuric Acid	Merck	Germany
Sodium Phosphate Monobasic (NaH ₂ PO ₄)(1급시약)	Duksan Scientific Co.	Korea
1-Octanesulfonate(SOS)	Acros Organics	USA
Ethylenediaminetetraacetic Acid	Fluka Chemika	Swiss
Perchloric Acid	GFS Chemicals	USA
Acetonitrile	Merck	Germany

물은 초순수를 사용하였다.

4) 機器

實驗機器	製造會社	製造國
Sonicator	Sonics & Materials	USA
Thermolet TH-5	Physitemp	USA
Spectrofluorometer(SFM 25)	Kontron	Italy
Deep-Freezer(Advantage)	Queue	USA
Centrifuge(Micro 17R)	Hanil	Korea
Rotary Evaporator	Eyela	Japan
Vortex Mixer(Vortex-Genie2)	Fischer	USA
HPLC Pump	ESA	USA
HPLC Detector	ESA	USA
HPLC Integrator	Hewlett Packard	USA

2. 方法

1) 검액의 조제

薏苡仁 300g을 환류 냉각기가 부착된 round flask에 넣고 증류수 2,000mL을 넣어 약 4 시간 동안 100℃에서 가열한 후 여과포로 여과한 여액을 rotary evaporator로 감압 농축한 다음 vacuum dry oven에서

건조하여 薏苡仁 추출 건조물 61g을 얻었다.

2) 검역의 투여와 기아 stress 부여

생쥐 6 마리를 한 군으로 하여 정상군(Normal), 대조군(Control), 약물투여군(Sample)으로 구분하고, 약물투여군을 0.25 g/kg(Sample A), 0.5 g/kg(Sample B), 1.0 g/kg(Sample C), 3.0 g/kg(Sample D) 군으로 각각 나누었다.

정상군에는 어떠한 처리도 가하지 않았으며, 대조군은 절식 전 3일간 1일 2회 일정한 시간에 생리식염수 10mL을 투여하고 이후 36 시간 절식시켜 기아 stress를 가하였다. 약물투여군은 절식 전 3일간 1일 2회 일정한 시간에 생리식염수에 녹인 약물을 농도별로 10mL 씩 구강 복용시킨 다음 36 시간 동안 절식시켜 기아 stress를 가하였다. 대조군과 약물투여군 모두 절식 기간 동안 갈짚은 제거하였으며 물은 자유로이 섭취할 수 있도록 하였다.

3) 혈액채취, 직장온도 측정 및 뇌 적출

36 시간 절식시킨 후 retro-orbital plexus에서 heparinized capillary tube를 사용하여 혈액을 채취한 다음 즉시 직장온도를 Thermolet TH-5로 측정하고, decapitation하여 뇌에서 시상하부를 적출하여 화학천칭으로 무게를 측정한 다음 분석할 때까지 -83℃의 deep freezer에 보관하였다. 적출한 뇌 조직은 5일 이내에 분석을 시행하였다.

4) 뇌 조직 시료의 전처리 방법

뇌에서 적출한 시상하부를 산화 방지용으로 0.1% Sodium Metabisulfate를 함유한 0.1M Perchloric Acid 용액 200μL에 넣어 sonicator로 균질화하고 4℃, 11,000 RPM으로 30분간 원심분리하여 상등액을 채취하여 HPLC 주입용 시료로 사용하였다.

5) 생화학적 측정

(1) 혈액 내 corticosterone 측정방법

채취한 혈액을 4℃, 4,000 RPM으로 15분간 원심분리하여 얻은 50μL의 serum을 test tube에 옮기고 5mL의 Methylene Chloride를 가하여 cap으로 완전히 닫는다. tube를 흔들어 잘 혼합시킨 후 10분간 실온에 방치한 다음 다른 tube에 옮긴다. Fluorescent reagent 2.5mL을 넣어 vortexing하여 섞는다. 30분 후 2,000

RPM으로 5분간 원심분리하여 상등액을 버리고 하층액을 취하여 excitation:475nm, emission: 530nm 파장의 spectrofluorometer로 측정하였다.

(2) Monoamine의 정량방법

Monoamine으로 norepinephrine, dopamine, DOPAC, 5-HT, 5-HIAA를 측정하였으며 DHBA를 internal standard로 사용하였다.

(3) 분석조건

시상하부의 monoamine을 측정하기 위한 HPLC 조건은 다음과 같다.

Item	Condition
Pump	Model 580 Pump(ESA, USA)
Detector	Model 5200A Electrochemical Detector(ESA, USA)
Column	μ-Bodapak C ₁₈ Column(WATERS, USA)
Integrator	HP 3395(Hewlett Packard, USA)
Mobile Phase	0.34mM EDTA-23.94mM Sodium Phosphate - 1.29mM 1-octane sulfonic acid-6% Acetonitrile(pH 3.4)
Flow rate	1.0mL/min
Sample Injection Volume	20μL
Chart Speed	0.35cm

6) 統計 處理

성적은 Graphpad Prism(USA)으로 Student's t-test를 이용해 검정하였으며, p값이 0.05 미만일 때 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

성 적

1. 기아 stress 부여에 관한 실험

1) 12 시간 공복 후 혈장 내 corticosterone 함량의 변화

12 시간 공복 후 혈장 내 corticosterone 함량을 측정할 결과 0, 15, 30, 60, 120, 240 분 경과 시 각각 43.47±3.6, 52.93±3.9, 46.15±3.4, 40.25±4.3, 56.90±5.0, 34.32±2.3 μg/dL로 0, 15, 30, 120 분 경과 시에 유의성 있게(p<0.05) 증가하였다(Fig. 1).

2) 24 시간 공복 후 혈장 내 corticosterone 함량의 변화

24 시간 공복 후 혈장 내 corticosterone 함량을 측

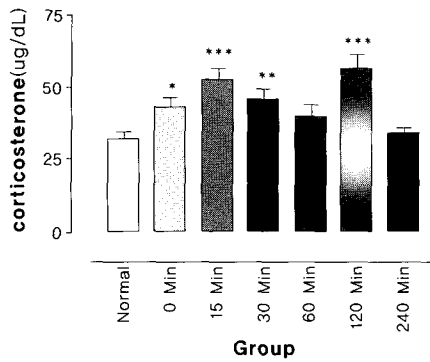


Fig. 1. Change of the plasma corticosterone level according to the time course after the starvation for 12 hours
 Normal: Group of no starvation
 Mice were starved for 12 hours with the supplience of water.
 Blood was collected from the retro-orbital plexus after starvation of 12 hours at the appointed time(0, 15, 30, 60, 120, 240 minutes).
 *: Statistically significant as compared with Normal Group ($p<0.05$)
 **: Statistically significant as compared with Normal Group ($p<0.01$)
 ***: Statistically significant as compared with Normal Group ($p<0.001$)

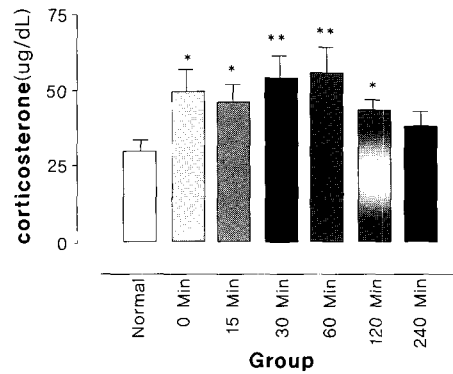


Fig. 2. Change of the plasma corticosterone level according to the time course after the starvation for 24 hours
 Normal: Group of no starvation
 Mice were starved for 24 hours with the supplience of water.
 Blood was collected from the retro-orbital plexus after starvation of 24 hours at the appointed time(0, 15, 30, 60, 120, 240 minutes).
 *: Statistically significant as compared with Normal Group ($p<0.05$)
 **: Statistically significant as compared with Normal Group ($p<0.01$)

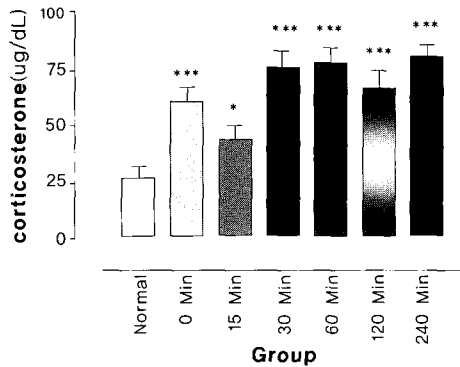


Fig. 3. Change of the plasma corticosterone level according to the time course after the starvation for 36 hours
 Normal: Group of no starvation
 Mice were starved for 36 hours with the supplience of water.
 Blood was collected from the retro-orbital plexus after starvation of 36 hours at the appointed time(0, 15, 30, 60, 120, 240 minutes).
 *: Statistically significant as compared with Normal Group ($p<0.05$)
 ***: Statistically significant as compared with Normal Group ($p<0.001$)

정한 결과 0, 15, 30, 60, 120, 240 분 경과 시 각각 50.52 ± 6.9 , 46.85 ± 5.7 , 54.82 ± 7.2 , 56.20 ± 8.6 , 44.03 ± 3.6 , $38.99 \pm 4.4 \mu\text{g/dL}$ 로 0, 15, 30, 60, 120 분 경과 시에 유의성 있게($p<0.05$) 증가하였다(Fig. 2).

3) 36 시간 공복 후 혈장 내 corticosterone 함량의 변화

36 시간 공복 후 혈장 내 corticosterone 함량을 측정한 결과 0, 15, 30, 60, 120, 240 분 경과 시 각각 60.72 ± 6.5 , 44.03 ± 6.4 , 75.88 ± 8.0 , 77.89 ± 6.5 , 66.61 ± 8.3 , $80.81 \pm 5.6 \mu\text{g/dL}$ 로 0, 15, 30, 60, 120, 240 분 경과 시에 유의성 있게($p<0.05$) 증가하였다(Fig. 3).

4) 48 시간 공복 후 혈장 내 corticosterone 함량의 변화

48 시간 공복 후 혈장 내 corticosterone 함량을 측정한 결과 0, 15, 30, 60, 120, 240 분 경과 시 각각 53.92 ± 11.6 , 64.39 ± 10.5 , 64.90 ± 11.1 , 76.60 ± 12.2 , 54.04 ± 10.2 , $68.68 \pm 9.8 \mu\text{g/dL}$ 로 15, 30, 60, 240 분 경과 시에 유의성 있게($p<0.05$) 증가하였다(Fig. 4).

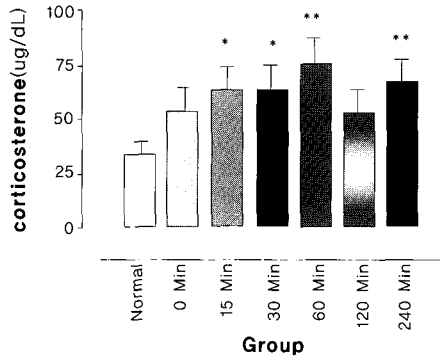


Fig. 4. Change of the plasma corticosterone level according to the time course after the starvation for 48 hours
 Normal: Group of no starvation
 Mice were starved for 48 hours with the suppliance of water. Blood was collected from the retro-orbital plexus after starvation of 48 hours at the appointed time(0, 15, 30, 60, 120, 240 minutes).
 *: Statistically significant as compared with Normal Group ($p<0.05$)
 **: Statistically significant as compared with Normal Group ($p<0.01$)

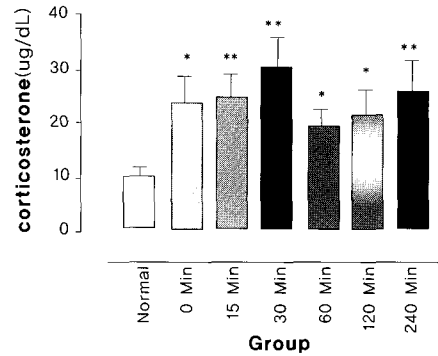


Fig. 5. Change of the plasma corticosterone level according to the time course after the starvation for 72 hours
 Normal: Group of no starvation
 Mice were starved for 72 hours with the suppliance of water. Blood was collected from the retro-orbital plexus after starvation of 72 hours at the appointed time(0, 15, 30, 60, 120, 240 minutes).
 *: Statistically significant as compared with Normal Group ($p<0.05$)
 **: Statistically significant as compared with Normal Group ($p<0.01$)

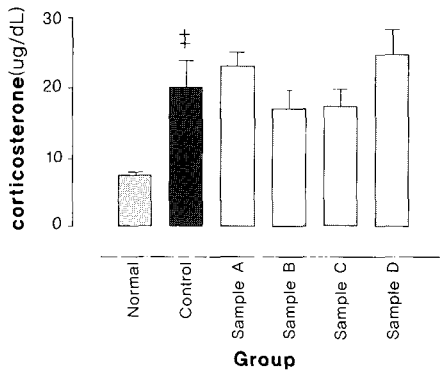


Fig. 6. Effect of *Coicis Semen* on the change of plasma corticosterone level after starvation stress for 36 hours
 Normal: Group of no starvation
 Control: Group administrated normal saline for 6 times before starting 36 hours starvation
 Sample A: Group administrated *Coicis Semen* 0.25 g/kg for 6 times before starting 36 hours starvation
 Sample B: Group administrated *Coicis Semen* 0.5 g/kg for 6 times before starting 36 hours starvation
 Sample C: Group administrated *Coicis Semen* 1.0 g/kg for 6 times before starting 36 hours starvation
 Sample D: Group administrated *Coicis Semen* 3.0 g/kg for 6 times before starting 36 hours starvation
Coicis Semen was ingested intragastrically for different doses.
 Blood was collected from the retro-orbital plexus at 30 minutes after starvation stress for 36 hours.
 †: Statistically significant as compared with Normal Group ($p<0.01$)

5) 72 시간 공복 후 혈장 내 corticosterone 함량의 변화

72 시간 공복 후 혈장 내 corticosterone 함량을 측정 한 결과 0, 15, 30, 60, 120, 240 분 경과 시 각각 23.62 ± 5.0 , 24.73 ± 4.2 , 30.43 ± 5.4 , 19.25 ± 3.1 , 21.32 ± 4.7 , 25.81 ± 5.7 $\mu\text{g/dL}$ 로 0, 15, 30, 60, 120, 240 분 경과 시에 유의성 있게($p<0.05$) 증가하였다(Fig. 5).

2. 薏苡仁의 기아 stress 억제에 관한 실험

1) 혈장 내 corticosterone 함량의 변화

36 시간 동안 기아 stress를 부여한 후 혈장 내 corticosterone 함량을 측정 한 결과 정상군은 7.50 ± 0.4 $\mu\text{g/dL}$, 대조군은 20.00 ± 4.0 $\mu\text{g/dL}$ 로 유의성 있게($p<0.05$) 증가하였으며, 약물투여군 A, B, C, D는 각각 23.07 ± 2.0 , 17.00 ± 2.5 , 17.38 ± 2.4 , 24.82 ± 3.5 $\mu\text{g/dL}$ 로 약물투여군 B, C는 대조군에 비해 감소하였다(Fig. 6).

2) 직장 온도의 변화

36 시간 동안 기아 stress를 부여한 후 직장 온도를 측정된 결과 정상군은 $37.06 \pm 0.4^\circ\text{C}$, 대조군은 $35.26 \pm 0.8^\circ\text{C}$ 로 하강하였으며, 약물투여군 A, B, C, D는 각각 36.47 ± 0.2 , 33.78 ± 0.3 , 33.52 ± 0.7 , $37.10 \pm 0.3^\circ\text{C}$ 로 약물투여군 A, D는 대조군에 비해 상승하였으며, 약물투여군 D는 유의성 있게($p < 0.05$) 상승하였다(Fig. 7).

3) 시상하부 내 norepinephrine 함량의 변화

36 시간 동안 기아 stress를 부여한 후 시상하부의 norepinephrine 함량을 측정된 결과 정상군은 $931.8 \pm 123.1 \mu\text{g/g wet tissue}$, 대조군은 $1495.0 \pm 240.8 \mu\text{g/g wet tissue}$ 로 증가하였으며, 약물투여군 A, B, C, D는 각각 1457.0 ± 103.5 , 2037.0 ± 106.2 , 1535.0 ± 135.0 ,

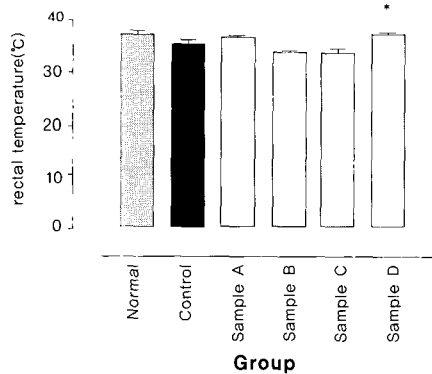


Fig. 7. Effect of *Coicis Semen* on the change of rectal temperature after starvation stress for 36 hours

Normal: Group of no starvation

Control: Group administrated normal saline for 6 times before starting 36 hours starvation

Sample A: Group administrated *Coicis Semen* 0.25 g/kg for 6 times before starting 36 hours starvation

Sample B: Group administrated *Coicis Semen* 0.5 g/kg for 6 times before starting 36 hours starvation

Sample C: Group administrated *Coicis Semen* 1.0 g/kg for 6 times before starting 36 hours starvation

Sample D: Group administrated *Coicis Semen* 3.0 g/kg for 6 times before starting 36 hours starvation

Coicis Semen was ingested intragastrically for different doses.

Rectal Temperature was measured right after blood collection from retro-orbital plexus.

*: Statistically significant as compared with Control Group ($p < 0.05$)

$1662.0 \pm 135.1 \mu\text{g/g wet tissue}$ 로 약물투여군 A는 대조군에 비해 감소였다(Fig. 8).

4) 시상하부 내 dopamine 함량의 변화

36 시간 동안 기아 stress를 부여한 후 시상하부의 dopamine 함량을 측정된 결과 정상군은 $153.7 \pm 40.8 \mu\text{g/g wet tissue}$, 대조군은 $211.1 \pm 22.5 \mu\text{g/g wet tissue}$ 로 증가하였으며, 약물투여군 A, B, C, D는 각각 213.3 ± 35.1 , 282.9 ± 38.1 , 219.3 ± 41.9 , $217.9 \pm 27.7 \mu\text{g/g wet tissue}$ 로 대조군에 비하여 증가하였다(Fig. 9).

5) 시상하부 내 DOPAC 함량의 변화

36 시간 동안 기아 stress를 부여한 후 시상하부의 DOPAC 함량을 측정된 결과 정상군은 $221.5 \pm 46.3 \mu\text{g/g wet tissue}$, 대조군은 $440.4 \pm 42.5 \mu\text{g/g wet tissue}$ 로 유의성 있게($p < 0.05$) 증가하였으며, 약물투여군 A,

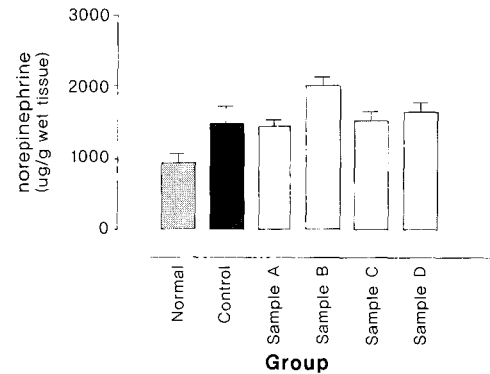


Fig. 8. Effect of *Coicis Semen* on the change of norepinephrine in the hypothalamus after starvation stress for 36 hours

Normal: Group of no starvation

Control: Group administrated normal saline for 6 times before starting 36 hours starvation

Sample A: Group administrated *Coicis Semen* 0.25 g/kg for 6 times before starting 36 hours starvation

Sample B: Group administrated *Coicis Semen* 0.5 g/kg for 6 times before starting 36 hours starvation

Sample C: Group administrated *Coicis Semen* 1.0 g/kg for 6 times before starting 36 hours starvation

Sample D: Group administrated *Coicis Semen* 3.0 g/kg for 6 times before starting 36 hours starvation

Coicis Semen was ingested intragastrically for different doses.

Norepinephrine was measured by HPLC method at 30 minutes after starvation stress for 36 hours.

B, C, D는 각각 218.4 ± 27.8 , 331.2 ± 97.9 , 274.1 ± 45.0 , 207.7 ± 46.1 $\mu\text{g/g}$ wet tissue로 모두 대조군에 비해 감소하였고, 약물투여군 A, C, D는 유의성 있게 ($p < 0.05$) 감소하였다(Fig. 10).

6) 시상하부 내 5-HT 함량의 변화

36 시간 동안 기아 stress를 부여한 후 시상하부의 5-HT를 측정된 결과 정상군은 248.6 ± 34.94 $\mu\text{g/g}$ wet tissue, 대조군은 382.9 ± 88.45 $\mu\text{g/g}$ wet tissue로 증가하였으며, 약물투여군 A, B, C, D는 각각 452.9 ± 95.09 , 413.6 ± 61.66 , 365.0 ± 76.31 , 436.2 ± 56.88 $\mu\text{g/g}$ wet tissue로 약물투여군 C는 대조군에 비해 감소하였다(Fig. 11).

7) 시상하부 내 5-HIAA 함량의 변화

36 시간 동안 기아 stress를 부여한 후 시상하부의 5-HIAA를 측정된 결과 정상군은 1987 ± 406.1 $\mu\text{g/g}$

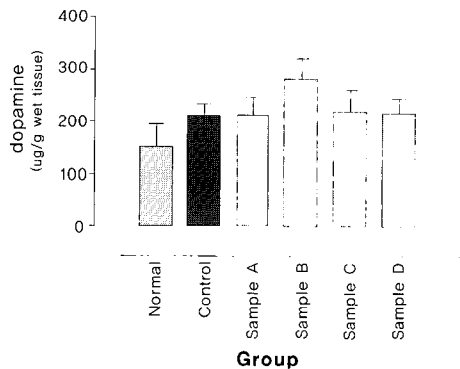


Fig. 9. Effect of *Coicis Semen* on the change of dopamine in the hypothalamus after starvation stress for 36 hours
 Normal: Group of no starvation
 Control: Group administrated normal saline for 6 times before starting 36 hours starvation
 Sample A: Group administrated *Coicis Semen* 0.25 g/kg for 6 times before starting 36 hours starvation
 Sample B: Group administrated *Coicis Semen* 0.5 g/kg for 6 times before starting 36 hours starvation
 Sample C: Group administrated *Coicis Semen* 1.0 g/kg for 6 times before starting 36 hours starvation
 Sample D: Group administrated *Coicis Semen* 3.0 g/kg for 6 times before starting 36 hours starvation
Coicis Semen was ingested intragastrically for different doses.
 Dopamine was measured by HPLC method at 30 minutes after starvation stress for 36 hours.

wet tissue, 대조군은 1621 ± 384.6 $\mu\text{g/g}$ wet tissue로 감소하였으며, 약물투여군 A, B, C, D는 각각 1660 ± 172.1 , 2413 ± 491.6 , 1457 ± 179.7 , 1758 ± 283.1 $\mu\text{g/g}$ wet tissue로 약물투여군 A, B, D는 대조군에 비해 증가하였다(Fig. 12).

고찰

비만은 체지방이 과잉 축적된 상태로 남성은 체지방이 체중의 25% 이상, 여성은 30% 이상인 경우로

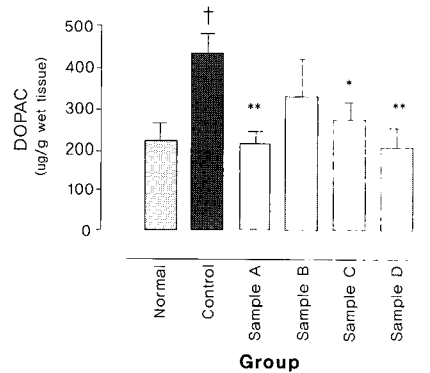


Fig. 10. Effect of *Coicis Semen* on the change of DOPAC in the hypothalamus after starvation stress for 36 hours
 Normal: Group of no starvation
 Control: Group administrated normal saline for 6 times before starting 36 hours starvation
 Sample A: Group administrated *Coicis Semen* 0.25 g/kg for 6 times before starting 36 hours starvation
 Sample B: Group administrated *Coicis Semen* 0.5 g/kg for 6 times before starting 36 hours starvation
 Sample C: Group administrated *Coicis Semen* 1.0 g/kg for 6 times before starting 36 hours starvation
 Sample D: Group administrated *Coicis Semen* 3.0 g/kg for 6 times before starting 36 hours starvation
Coicis Semen was ingested intragastrically for different doses.
 DOPAC was measured by HPLC method at 30 minutes after starvation stress for 36 hours.
 †: Statistically significant as compared with Normal Group ($p < 0.05$)
 *: Statistically significant as compared with Control Group ($p < 0.05$)
 **: Statistically significant as compared with Control Group ($p < 0.01$)

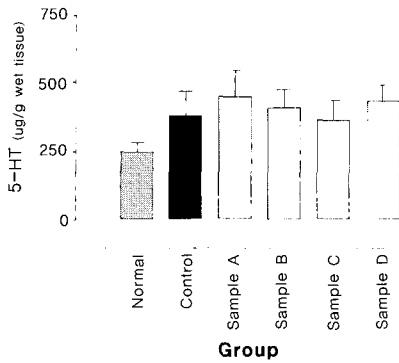


Fig. 11. Effect of *Coicis Semen* on the change of 5-HT in the hypothalamus after starvation stress for 36 hours
 Normal: Group of no starvation
 Control: Group administrated normal saline for 6 times before starting 36 hours starvation
 Sample A: Group administrated *Coicis Semen* 0.25 g/kg for 6 times before starting 36 hours starvation
 Sample B: Group administrated *Coicis Semen* 0.5 g/kg for 6 times before starting 36 hours starvation
 Sample C: Group administrated *Coicis Semen* 1.0 g/kg for 6 times before starting 36 hours starvation
 Sample D: Group administrated *Coicis Semen* 3.0 g/kg for 6 times before starting 36 hours starvation
Coicis Semen was ingested intragastrically for different doses.
 5-HT was measured by HPLC method at 30 minutes after starvation stress for 36 hours.

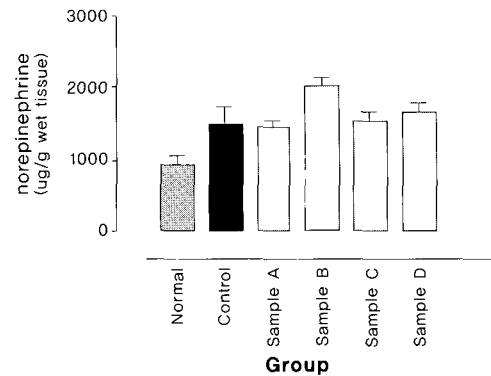


Fig. 12. Effect of *Coicis Semen* on the change of 5-HIAA in the hypothalamus after starvation stress for 36 hours
 Normal: Group of no starvation
 Control: Group administrated normal saline for 6 times before starting 36 hours starvation
 Sample A: Group administrated *Coicis Semen* 0.25 g/kg for 6 times before starting 36 hours starvation
 Sample B: Group administrated *Coicis Semen* 0.5 g/kg for 6 times before starting 36 hours starvation
 Sample C: Group administrated *Coicis Semen* 1.0 g/kg for 6 times before starting 36 hours starvation
 Sample D: Group administrated *Coicis Semen* 3.0 g/kg for 6 times before starting 36 hours starvation
Coicis Semen was ingested intragastrically for different doses.
 5-HIAA was measured by HPLC method at 30 minutes after starvation stress for 36 hours.

정의된다. 1997년 세계보건기구에 의하면 체질량지수(Body Mass Index; BMI) 25~29.9 kg/m²인 경우 과체중, 30 kg/m² 이상인 경우 비만으로 정의하였으며, 아시아인의 경우 과체중(BMI>23.0 kg/m²)과 비만(BMI>25.0 kg/m²)으로 나누었다.

비만의 원인은 과도한 칼로리의 섭취, 운동부족, 내분비 질환, 스트레스 등의 사회적 요인, 유전, 체질, 직업, 호르몬제의 남용 등을 들 수 있는데 최근에는 비만 유전자 이론과 지방질 축적에 관계하는 단백질 규명에 관한 연구가 활발하다¹⁾.

2001년 실시된 국민 영양조사에서 20세 이상의 성인 중 30.6% 이상이 비만일 정도로 이환 환자의 수가 증가하는 추세이며²⁾, 이로 인해 비만은 현대인의 중요 관심사가 되고있다. 실제 사회적 편견 및 우울

증, 정신불안, 월경이상, 불임 등을 유발하고 있으며, 당뇨, 고혈압, 고지혈증, 동맥경화, 중풍, 지방간 등의 유발 인자로 알려져 있어 4대 성인병의 하나로 인식되고 있다³⁾.

또한 최근에는 지나치게 마른 체형을 선호하는 경향으로 비만 치료에 대한 수요도 점차 증가하고 있다. 신체에 대한 인지 조사에서 홍⁴⁾은 대상 청소년의 85.1%가 자기 체중에 만족하지 못하며, 이 중 의학적으로 적정 체중의 98%와 마른 체중의 66.3%가 자신을 과체중으로 생각하고, 42.4%는 실제로 다이어트를 하고 있는 것으로 보고하였다.

한의학에서는 肥滿을 『靈樞·衛氣失常篇』⁵⁾ “膈肉堅 皮緩者肥”, 『靈樞·逆順肥瘦篇』⁵⁾ “刺此者 深而留之此肥人也” 등으로 표현하였다. 원인에 대해서 『素

門·奇病論』⁴⁾ “人必數食甘味而多肥也”, 『素門·通評虛實論』⁴⁾ “肥貴人 則膏粱之疾也” 등 膏粱厚味が 원인이 됨을 언급하였으며, 朱⁶⁾, 張⁷⁾, 陳⁸⁾ 劉⁹⁾는 氣虛로 인한 濕痰의 발생을 원인으로 보았다. 이 외에도 許¹⁹⁾는 “肥人濕多 瘦人火多”라 하였고, 『中醫症狀鑑別診斷學』¹⁰⁾에서는 “痰濕內蘊肥胖”과 “氣虛肥胖”으로 분류하고 있다. 이상을 통해 肥滿의 病因·病機를 주로 膏粱厚味の 섭취와 氣虛, 濕痰으로 인식하였음을 알 수 있다.

현재 비만 치료를 위해 칼로리 이론을 위주로 저열량, 초저열량 식이 등 식이요법과 칼로리의 소모를 늘리기 위한 각종 운동요법, 그 외에 행동수정요법, 약물요법, 수술요법¹⁾, 한의학적으로 耳鍼, 體鍼, 電針 등의 鍼灸療法과 藥物療法, 氣功, 按摩 등의 요법을 병행하고 있다¹¹⁾.

그러나 식이요법은 공복감, 무기력, 현기증, 변비 등¹²⁾의 고통을 호소하므로 이를 극복하기 위해 식욕억제제나 위장 팽만제 등을 사용하거나 한 가지 저칼로리 식품을 반복 섭취하는 등 각종 다이어트 방법이 유행되기도 하였으나 일시적인 효과 및 부작용으로 인한 문제점이 보고되고 있으며¹³⁾, 耳鍼, 한약 등을 통하여 식욕을 억제시키고 減食으로 인한 고통을 줄이고자 하는 노력이 계속되고 있다^{11,14)}.

부적절한 식이요법은 식사 행동을 점차 불규칙하게 하거나, 식사행동에 대한 조절능력을 상실하게 하여 습관적으로 폭식을 하게될 수 있고, 폭식 후 혐오감, 죄책감, 우울감 등으로 더욱 고통스럽게 된다²⁰⁾. 특히 섭취하는 음식의 전체 열량뿐만 아니라 식이행동의 양상이 비만을 일으키는 중요한 요소로 인식²¹⁾되고 있으므로 열량 제한 식이를 시행함에 있어 공복감과 식욕의 억제를 통하여 식이요법의 고통을 감소시키고, 잘못된 식이요법에 의한 2차적인 체중증가를 예방함이 중요하다.

Stress에 대해 H. Selye는 자극의 종류와 관계없이 일정한 생리적 변화를 일으키는 경우로 정의^{22,23)}하였고, 자극 요인은 물리적, 생물화학적 인자 그리고 정신적 자극, 과로 등의 내부적 인자로 대별된다²⁴⁾. 한의학에서도 『靈樞·口問編』⁵⁾에 “夫百病之始生也 皆

生於風雨寒暑 陰陽喜怒 飲食起居 大驚卒恐則 氣血分離”라 하여 飢餓 및 過食 등이 stress 인자로서 작용함을 밝혔다.

생체는 stress에 대하여 생리적 안정을 유지하기 위하여 조절 작용의 일환으로 내분비계와 자율신경계를 통한 諸 변화를 일으키게 되며, 이는 주로 시상하부-뇌하수체-부신을 축으로 하여 이루어지게 된다^{22,23)}. 이 때 부신피질에서 합성, 분비되는 물질이 corticosterone이며, 대뇌에 존재하며 두드러지게 작용하는 신경전달물질이 monoamine으로, catecholamine과 serotonin으로 분류된다^{25,26)}.

이미 여러 연구²⁷⁻³²⁾에서 stress에 대한 monoamine 함량의 변화를 확인하고, 한약의 항 stress 효과에 대하여 보고하였으나, 한약의 기아 stress 억제에 대한 실험적 연구는 미흡하였다.

薏苡仁(*Coicis Semen*)은 禾本科(벼과; Poaceae)에 속한 일년생 또는 다년생 초본인 울무[*Coix lacrimajobi* var. *mayuen*(ROMAN) STAPF]의 성숙한 種仁을 건조한 것으로¹⁵⁾, 『神農本草經』³³⁾ 上品에 “味甘 微寒 하여 주로 筋急拘攣, 不可屈伸, 風濕痺, 下氣 等に 이용하며 久服하면 輕身益氣한다”고 한 以來로 여러 本草書^{16,19,34-36)}에서 健脾養胃, 淡滲濕邪, 下氣和營, 理腸胃, 利小便 등의 작용이 있어 乾濕脚氣, 風濕痺, 筋急拘攣, 泄痢熱淋, 消渴 등에 응용함을 밝혔다.

薏苡仁의 주요 성분은 leucine, lysine, arginine, tyrosine 등의 아미노산과 coixol, coixenolide, phytin, triterpenoid, vitamin B1, β -sitosterol 등³⁷⁾으로, 항산화³⁸⁾, 면역증강³⁹⁾, 인슐린성 작용⁴⁰⁾ 등에 대한 보고가 있다. 또한 혈청 콜레스테롤, 중성지방 감소 및 HDL-콜레스테롤 증가 작용에 대해서도 보고하였다⁴¹⁾.

薏苡仁은 비만 처방의 구성 약재로 頻用되며¹⁷⁾, 利水?濕, 健脾의 효과^{16,34)}가 있어 비만 치료시 공복감으로 인한 stress를 감소시킬 것으로 사료되어 생쥐에게 薏苡仁 추출물을 투여하고 기아 stress를 가한 후 혈장 내 corticosterone 함량, 직장온도 및 시상하부 내 monoamine 함량의 변화를 측정하였다.

전 실험단계로 생쥐를 각각 12, 24, 36, 48, 72 시간 절식시킨 후 0, 15, 30, 60, 120, 240 분 경과 후에 절식

시간에 따른 혈장 내 corticosterone 함량을 측정된 결과, 12 시간 절식 후 0, 15, 30, 120 분 경과 시, 24 시간 절식 후 0, 15, 30, 60, 120 분 경과 시, 36 시간 절식 후 0, 15, 30, 60, 120, 240 분 경과 시, 48 시간 절식 후 15, 30, 60, 240 분 경과 시, 72 시간 절식 후 0, 15, 30, 60, 120, 240 분 경과 시에 유의성 있는($p<0.05$) 혈장 내 corticosterone 함량의 변화가 있어 기아가 stress 인자로 작용하여 혈장 내 corticosterone 함량을 유의하게 증가시킴을 확인하였다. 특히 36 시간 절식 후 30분 경과 시에 혈장 내 corticosterone 함량이 최고 농도로 상승 중인 점에 착안하여 薏苡仁의 항 stress 효과에 관한 실험에 적용하였다.

본 실험으로 薏苡仁의 기아 stress 억제 효과를 확인하기 위하여 약물투여 후 36 시간 절식시켜 기아 stress를 부여하고 30분 경과 시에 혈장 내 corticosterone 함량, 직장 온도 및 시상하부 내 monoamine인 norepinephrine, dopamine, DOPAC, 5-HT, 5-HIAA 함량을 HPLC로 측정하여 대조군과 비교하였다. 약물투여군은 약물을 생리 식염수에 일정 농도로 녹여 구강 복용시켰으며, 대조군도 같은 시간 같은 양의 생리식염수를 구강 복용시켜 약물 투여 이외의 모든 조건을 동일하게 유지하였다.

혈장 내 corticosterone은 stress에 의해 함량이 증가하는데²⁵, 본 실험에서 corticosterone 함량은 대조군이 정상군에 비해 유의성 있게($p<0.05$) 증가하였고, 0.5, 1.0 g/kg 약물투여군에서 대조군에 비해 감소하였다.

체온은 자율신경계의 조절 하에 있어 정신적 자극에 의해 변화한다. 또한 신체 대사율이 증가할 때 상승하는데⁴², 본 실험에서 직장 온도는 대조군이 정상군에 비해 하강되었고, 0.25, 3.0 g/kg 약물투여군에서 대조군에 비해 상승하였으며, 특히 3.0 g/kg 군에서 유의성 있게($p<0.05$) 상승하여 유의한 기아 stress 억제 효과를 보였다.

Norepinephrine은 뇌의 전체 기능과 감정, 주의, 각성상태와 관계되는데²⁶, stress에 의해 대뇌에서 합성과 이용이 증가되는 것으로 보고⁴³되고 있으며, Cassens 등⁴⁴은 단순 자극만으로도 대뇌 norepinephrine 이용의 증가가 관찰된다고 하였다. 그러나

Anisman⁴⁵은 중등도의 stress는 조직 내 양적 변화에는 영향을 주지 않고, 심한 stress에서 뚜렷한 감소가 지적되며 이는 합성이 소모를 따라가지 못하기 때문이라 하였다. 서⁴⁶는 ether stress를 가한 백서에서 시상하부 내 norepinephrine 함량의 의미 있는 상승을 보고하였으며, 김²⁷, 송²⁸, 이³⁰, 김³¹, 조³²는 실험을 통하여 한약이 stress로 인한 시상하부 내 norepinephrine 함량의 변화를 억제시킬 수 있음을 확인하였다. 본 실험에서 norepinephrine 함량은 대조군이 정상군에 비해 증가하였으며, 0.25 g/kg 약물투여군에서 대조군에 비해 감소하였다.

Dopamine은 운동기능과 기분조절에 관계되며 DOPAC으로 대사되는데²⁶, stress에 연관하여 Roth 등⁴⁷은 전전두피질에서 DOPAC의 증가를 관찰하였고, Anisman⁴⁵은 강한 stress에서 dopamine이 감소한다고 하였으나, 변화 정도는 norepinephrine 보다 뚜렷하지 않다고 하였다. 서⁴⁶는 ether stress를 가한 백서에서 시상하부 내 dopamine 함량의 의미 있는 상승을 보고하였으며, 김²⁷, 이³⁰, 김³¹은 실험을 통하여 한약이 stress로 인한 시상하부 내 dopamine 함량의 변화를 억제시킬 수 있음을 확인하였다. 본 실험에서 dopamine의 변화는 크지 않았으나, DOPAC 함량은 대조군이 정상군에 비해 유의성 있게($p<0.05$) 상승하였으며, 0.25, 1.0, 3.0 g/kg 약물투여군에서 대조군에 비해 유의성 있게($p<0.05$) 감소하였다. 이는 stress로 dopamine의 소모가 합성보다 커져 DOPAC 함량이 유의하게 증가하고, 薏苡仁의 투여로 stress를 억제하여 dopamine의 소모를 감소시켜 DOPAC의 증가도 유의성 있게 억제된 것으로 해석할 수 있다.

5-HT는 감정, 공격성, 각성과 수면, 불안, 강박장애 등과 관계되며 MAO에 의해 5-HIAA로 대사 된다²⁶. stress에 연관하여 Anisman⁴⁵ 등은 대뇌 5-HT 함량이 감소함을 보고하였으나, 서⁴⁶는 ether stress를 가한 백서에서 시상하부 내 5-HT의 상승과 5-HIAA로의 교체 상승을 보고하였다. 권²⁹, 김³¹, 조³²는 실험을 통하여 한약이 stress로 인한 시상하부 내 5-HT 함량의 변화를 억제시킬 수 있음을 확인하였다. 본 실험에서 5-HT는 대조군이 정상군에 비해 증가하였으며, 1.0

g/kg 약물투여군에서 대조군에 비해 감소하였다. 5-HIAA는 대조군이 정상군에 비해 감소하였으며, 0.25, 0.5, 3.0 g/kg의 약물투여군에서 대조군에 비해 증가하였다.

이상의 실험 결과를 종합한 결과 薏苡仁이 기아 stress로 인한 혈장 내 corticosterone 함량, 직장 온도 및 시상하부의 norepinephrine, dopamine, DOPAC, 5-HT, 5-HIAA 함량의 변화를 억제시키는 경향성 및 유의한 억제 효과가 있음을 확인 할 수 있었다. 따라서 薏苡仁은 비만 치료시 식이 제한으로 인한 기아 stress를 감소시키는 효능을 발휘할 것으로 판단된다. 그러나 본 실험은 약물 농도에 따라 각각의 약물 투여군을 분류하였음에도 불구하고 농도 의존적인 차이를 확인할 수 없는 점 등 제한이 있는 바, 향후 薏苡仁의 항 stress 효과를 최대화시킬 수 있는 약물 투여량에 대한 연구 등 추가적인 연구가 지속되어야 할 것으로 사료된다.

결 과

薏苡仁의 기아 stress 억제 효과를 확인하기 위해 생쥐에게 薏苡仁 추출물을 농도별로 투여하고 기아 stress를 가한 후 혈장 내 corticosterone 함량, 직장 온도 및 시상하부 내 norepinephrine, dopamine, DOPAC, 5-HT, 5-HIAA 함량의 변화를 HPLC로 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 혈장 내 corticosterone 함량은 0.5, 1.0 g/kg 약물 투여군에서 대조군에 비해 감소하였다.
2. 직장 온도는 0.25, 3.0 g/kg 약물투여군에서 대조군에 비해 상승하였으며, 3.0 g/kg 군에서 유의한 ($p < 0.05$) 상승을 보였다.
3. 시상하부의 norepinephrine 함량은 0.25 g/kg 약물 투여군에서 대조군에 비해 감소하였다.
4. 시상하부의 dopamine 함량은 대조군과 모든 약물 투여군에서 증가하는 경향을 보였으나 유의성은 없었다.
5. 시상하부의 DOPAC 함량은 모든 약물투여군에서 대조군에 비해 감소하였으며, 0.25, 1.0, 3.0 g/

kg 군에서 유의한($p < 0.05$) 감소를 나타냈다.

6. 시상하부의 5-HT 함량은 1.0 g/kg 약물투여군에서 대조군에 비해 감소하였다.
7. 시상하부의 5-HIAA 함량은 0.25, 0.5, 3.0 g/kg 약물 투여군에서 대조군에 비해 증가하였다.

참고문헌

1. 대한비만학회. 임상비만학. 서울:고려의학. 2001:19-29,215-29,303-11.
2. 보건복지부. 2001 국민건강영양조사. 2003.
3. 이가영,박태진. 40세 이상의 일부 성인에서 비만이 건강에 미치는 영향. 가정의학회지. 1997;18(3):284-94.
4. 楊維傑 編. 黃帝內經 素門譯解. 서울:一中社. 1991:25,105,243,357.
5. 楊維傑 編. 黃帝內經 靈樞譯解. 서울:一中社. 1991:255,304,416.
6. 朱震亨. 丹溪心法附餘. 서울:大星文化社. 1982:66-67,70,156,302.
7. 張介賓. 景岳全書. 上海:上海科學技術出版社. 1984:194.
8. 陳士擇. 石室秘錄. 서울:大星文化社. 1993:98.
9. 劉河間. 劉河間傷寒三六書. 서울:成輔社. 1976:282.
10. 中醫研究院 主編. 中醫症狀鑑別診斷學. 北京:人民衛生出版社. 1987:43.
11. 신현대,김성수,이응세. 肥滿의 治療에 關한 臨床的 比較 研究. 대한한의학회지. 1992;13(2):63-73.
12. 오민석,이철완. 肥滿症 患者의 斷食療法에 對한 臨床的 考察. 혜화의학. 1991;2 (1):128-140.
13. 반숙경,임형호. 最近 流行하는 다이어트 食餌療法에 對한 小考. 동의물리요법학회지. 1995;5(1):301-18.
14. 박상용,이병렬. 비만 치료에 대한 침구 및 약물치료의 임상적 연구. 대전대논문집. 1994;2(2):163-85.
15. 全國韓醫科大學本草學教授 共編. 本草學. 서울:永林社. 1998:306-08.
16. 李時珍. 本草綱目. 北京:人民衛生出版社. 1982:1489-1492.
17. 변성희,서부일. 비만 치료 및 예방에 대한 한약의 효능 연구(I)-4종 처방이 비만 흰쥐의 생화학적 변화에 미치는 영향. 대한한의학회지. 2000;21(1):3-10.
18. 홍은경,박선훈,신영선 외1인. 일부 도시 청소년 여학생들의 신체상에 대한 인지와 체중조절 행태. 가정의학회지. 1997;18(7):714-21.

19. 許俊. 東醫寶鑑. 서울:南山堂. 1994:72,684.
20. 이재성. 식이장애. 대한한방비만학회지. 2002;2(1):1-12.
21. 김미영,이순환,신은수 외1인. 비만환자의 영양 섭취 및 식이행동 양상. 대한가정의학회지. 1994;15(6):353-62.
22. Selye H. The stress of life. Toronto:Longmans Green and Co. 1958:1-50.
23. 백인호. Stress에 따른 생물학적 반응. 한양대학교 정신건강연구. 1991;10:51-64.
24. 宋點植,申攻圭. Stressor에 따른 身體生理反應에 對한 東醫學的 考察. 대한한의학회지. 1983;4(2):43-7.
25. 楊庚煥. 스트레스와 정신신경내분비학. 한양대학교 정신건강연구. 1985;3:81-9.
26. 신문균. 신경해부학. 서울:현문사. 1991:32-33,45-6.
27. 金点洙. 淸腦湯이 拘束Stress 環쥐의 腦部位別 Catecholamines 含量에 미치는 影響. 慶熙大學校大學院 博士學位論文. 1993.
28. 宋必正. 養心湯 및 養心湯加柿葉이 拘束 Stress 環쥐의 腦部位別 catecholamines 含量에 미치는 影響. 동의신경정신과학회지. 1997;8(1):49-68.
29. 권순주,정대규,김연섭. 少陰人 蘇合香元이 Stress 생쥐의 腦 Serotonin 含量에 미치는 影響. 동의신경정신과학회지. 1998;9(2):87-95.
30. 이정호,정대규. 逍遙散과 淸肝逍遙散이 스트레스 생쥐의 腦部位別 Monoamines 含量에 미치는 影響. 동의신경정신과학회지. 1998;9(2):1-18.
31. 金成浩. 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. 慶山大學校大學院 博士學位論文. 2000.
32. 趙光勳. 歸脾湯과 二神交濟丹이 拘束 스트레스 생쥐의 腦部位別 Monoamines 含量에 미치는 影響. 慶山大學校大學院 博士學位論文. 2001.
33. 孫星衍. 神農本草經. 山西省:山西科學技術出版社. 1991:18,61.
34. 吳儀洛. 本草從新. 서울:杏林書院. 1972:192.
35. 張隱庵,葉天士,陳修園. 本草三家合註. 서울:一中社. 1994:21-22.
36. 黃宮繡. 本草求真. 서울:木과土. 1999:627.
37. 山東中醫學院編. 中藥學. 서울:一中社. 1990:148-9.
38. 박용기,강병수. 薏苡仁和 苦參의 抗酸化作用에 關한 研究. 대한본초학회지. 2000;15(2):57-67.
39. 우영은,김형균,송봉근 외1인. 薏苡仁의 투여가 마우스 세포성 체액성 면역기능에 미치는 영향. 한국한의학회지. 1996;2(1):269-88.
40. 김중욱,최용휴,주영승 외 5인. 薏苡仁이 3T3-L1 Adipocytes에서 인슐린성 작용과 인슐린 민감성에 미치는 영향. 대한한의학회지. 2002;23(1):83-91.
41. 박양자,이영신,鈴木平光. 울무썩이 쥐의 혈장콜레스테롤 및 지질대사에 미치는 영향. 한국영양학회지. 1988;21(2):88-98.
42. 전국의과대학교수. 생리학. 서울:한우리. 1999:270-76.
43. Rosseti ZL, Portas C, Pani L. et al. Stress increases noradrenaline release in the rat frontal cortex: prevention by diazepam. Eur. J. Pharmacol. 1990; 176:229-31.
44. Cassens G, Roffman M, Kuruc A. et al. Alterations in brain norepinephrine metabolism induced by environmental stimuli previously paired with inescapable shock. Science. 1980;209(4461):1138-40.
45. Anisman H. Neurochemical changes elicited by stress. Psychopharmacology of Adversely Motivated Behavior. New York. Plenum. 1978.
46. 서유현,김용식,우종인 외1인. 스트레스시 백서 시상하부에서의 카테콜아민과 세로토닌의 교체율에 대한 역동학적 연구. 대한내분비학회지. 1986;1(2):125-31.
47. Roth RH, Tam SY, Ida Y. et al. Stress and the mesocorticolimbic dopamine systems. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1988;537:138-47.