

補中益氣湯加味方이 흰쥐의 성장과 학습 및 기억에 미치는 영향

민상연 · 장규태* · 김장현

동국대학교 한의과대학 소아과학교실

Experimental Study on the Effects of Bojungikgitanggamibang on Growth, Learning and Memory of Rats

Sang Yeon Min, Gyu Tae Chang*, Jang Hyun Kim

Department of Pediatrics, College of Oriental Medicine, Dongguk University

This study was conducted to find out the effect of Bojungikgitanggamibang(BIT) on growth, learning and memory of rats. The effects of BIT on learning and memory performance were examined in normal or memory impaired mice by using water maze task. Memory was impaired by 192 saporin. Body weight and growth of bone and tail of sample group were not significant compared with those of control groups. Acquisition test of water maze revealed that acquisitive ability of sample group significantly improved on 4,5th day compared with control group, while retentive ability of sample group was not significant. ChAT cell numbers of medial septum of sample group was significant compared with control group, and so was those of CA1, CA2 parts of hippocampus. On ChAT cell numbers of hippocampus, in CA2 part. These results suggest that BIT has an improving effect on the impaired learning through the effects on memory registration and retrieval.

Key words : Bojungikgi-tang, Growth, Learning, Memory

서 론

成長이라 함은 身長, 體重, 臟器의 무게 등이 量(mass)적으로 增加하는 것을 말한다¹⁾. 小兒의 시기는 이러한 成長이 급속한 시기로 韓醫學에서는 小兒의 生理的 特性을 “生機蓬勃 發育迅速”이라 하여 이 時期를 生長發育이 가장 旺盛한 時期라고 하였다²⁾. 이러한 成長에 障礙를 일으키는 요인으로는 인종, 민족, 가계, 연령, 성별, 염색체이상, 선천적 대사이상과 같은 유전적 요인과 외부적 요인, 운동 및 신체자극, 영양, 질병 등 환경적 요인으로 나눌 수 있다¹⁾. 韓醫學에서는 成長障礙를 解顛, 五軟, 疳, 胎怯, 胎肥, 胎弱 등³⁾으로 언급하였는데 원인을 先天的인 요인인 腎虛와, 後天的인 요인인 脾虛로 나누어 治療하였다⁴⁾. 腎은 精을 藏하고, 精은 髓를 生하며 髓는 骨을 養하는데, 髓가 骨中에 所藏되므로 腎精이 充足하면 骨髓가 풍부해지고 骨格도 生長, 堅實해 지므로 腎은 骨髓의 生長과 밀접한 관계가 있다⁵⁾. 脾는 외부에서

들어온 水穀의 精氣를 運化하는 곳으로 脾가 氣血을 生化하고 四肢 및 肌肉을 主하므로 生長發育에 영향을 미친다고 하였다⁶⁾.

學習은 經驗과 訓練의 結果로 생긴 行動可能性의 비교적 永續적인 變化가 일어나는 과정⁷⁾이고, 記憶이란 과거 經驗을 記錄해 두었다가 필요할 때에 그 기록내용을 참조하여 현재의 經驗에 影響을 주는 과정을 말한다⁸⁾. 韓醫學에서는 이러한 學習 및 記憶能力에 대하여 <靈樞 本神編>에서 “所謂任物者 爲之心, 心有所憶者 爲之意, 意之所存者 爲之智 因智而存變者爲之思 因思而遠慕爲之慮 因慮而處物者爲之志”라 하여 心, 意, 志를 記憶過程으로 記述하였다⁹⁾. 또한 이러한 記憶過程에 영향을 미치는 원인이 腎陰虛, 血虛, 火, 痰이라 하였다¹⁰⁾.

補中益氣湯은 補脾하는 대표적인 처방으로 勞役이 極甚하거나 飲食이 不節하여 身熱이 나고 自汗이 있는 경우에 사용한다고 하였다¹¹⁾. 補中益氣湯에 대한 研究로는 抗癌과 免役調節作用에 대한 研究¹²⁾와 抗酸化作用에 대한 研究¹³⁾등이 있었으나 成長과 學習 및 記憶에 관한 研究는 없었다.

補中益氣湯에 補肝腎, 補血하는 白朮藥, 枸杞子, 山茱萸, 龍眼肉과 消導理氣하는 山楂, 砂仁, 枳實 및 補陽, 強筋骨하는 鹿角,

* 교신저자 : 장규태, 경북 경주시 석장동 1090-1 동국대경주한방병원 소아과
· E-mail : gtchang@dongguk.ac.kr, · Tel : 054-770-1260
· 접수 : 2005/01/24 · 수정 : 2005/02/21 · 채택 : 2005/03/24

紫河車와 紅花子¹⁴⁾를 加하여 成長과 學習 및 記憶에 미치는 影響을 觀察하고자 흰쥐의 體重, 뼈길이, 꼬리길이의 變化를 測定함과 同時에 水中迷路裝置를 이용하여 흰쥐에게 學習 및 記憶檢査를 實施하고 腦細胞의 變化를 觀察하여 有意性있는 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 동물

Sprague-Dawley系로 體重 280±10g의 수컷흰쥐(삼타코, 韓國)을 購入하여 溫度 23±3℃, 相對濕度 50±10%의 環境을 維持하면서 쥐용 固形飼料(삼양사료, 한국)과 물을 供給하였으며, 1週日間 實驗室 環境에 適應시킨 후 使用하였다.

2) 약재

이 實驗에서 使用된 藥材는 東國大學校 附屬韓方病院에서 購入하여 精選한 것을 使用하였다. 處方중 補中益氣湯은 李 杲의 『東垣十種醫書』에 依據¹¹⁾하고 이에 加味하여 使用하였는데, 處方內容과 分量은 다음과 같다(Table 1)

Table 1. The Amount and Composition of Bojungkitanggami

	Ingredient	Dose
黃芪	<i>Astragali Radix</i>	6.00g
白朮	<i>Atractylodis Macrocephalae Rhizoma</i>	6.00g
人蔘	<i>Ginseng Radix</i>	4.00g
白芍藥	<i>Paeoniae Radix</i>	4.00g
枸杞子	<i>Lycii Fructus</i>	4.00g
山茱萸	<i>Corni Fructus</i>	4.00g
龍眼肉	<i>Longanae Arillus</i>	4.00g
山楂	<i>Crataegi Fructus</i>	4.00g
枳實	<i>Ponciri Fructus</i>	4.00g
當歸	<i>Angelicae sinensis Radix</i>	3.00g
陳皮	<i>Aurantii nobilis Pericarpium</i>	3.00g
砂仁	<i>Amomi Semen</i>	3.00g
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	3.00g
升麻	<i>Cimicifugae Rhizoma</i>	2.00g
柴胡	<i>Bupleuri Radix</i>	2.00g
鹿角	<i>Cervic Cornu</i>	2.00g
紫河車	<i>Hominis Placenta</i>	1.00g
紅花子	<i>Carthami Fructus</i>	1.00g
Total		60.00g

2. 방법

1) 실험군의 구성

實驗群 分離는 흰쥐를 각 군당 5~7마리씩 分配하여 무처치한 模擬實驗群(이하 정상군 또는 normal군), acetylcholine性 神經細胞만 손상시키는 Saporin投與後 saline 投與群(이하 대조군 또는 control군), saporin손상후 補中益氣湯加味方 投與群(이하 실험군 또는 BIT군)으로 각각 분류하였다.

2) 검액제조 및 투여

檢液은 약제 300g에 1000ml의 蒸溜水를 가하여 3時間 加熱한 후 900ml의 煎湯을 얻었다. 檢液은 매일 午前 10時에 體重 100mg당 1.5ml을 saporin손상 施術後 3週 동안 經口投與하였다.

3) 192 saporin의 투여

Sodium pentobarbital(50mg/kg, i.p.)로 흰쥐를 麻酔한 다음 固定裝置를 利用하여 stainless steel 注射 挿入管을 medial septum (AP:-0.2; L; 0.3; H:-6.2) 部位에 注入하였다. 흰쥐에게 192 saporin (ATS, San Diego, CA) 4µg 또는 生理食鹽水를 兩側으로 注射하였다. 微細透析은 灌流pump에 장착된 1.0ml gas-tight glass syringe (Hamilton, Reno, Nevada) 에 연결된 挿入管을 통해 이루어졌다. 모든 注射는 분당 0.2µl 의 速度로 1µl 씩 投與하였다. 藥物 投與 後 挿入管은 5分 後에 除去하였다.

4) Morris 수중미로의 장치¹⁵⁾에 의한 학습 및 기억력 측정

水中迷路로 利用되는 수조는 直徑이 180cm 높이가 50cm인 圓形 桶으로 溫度가 22 ± 2℃되는 물이 30cm 높이로 채워지게 하였다. 水中迷路의 周邊은 video camera, 實驗臺 그리고 實驗臺 위에 있는 水溫 調節用 裝置 등 空間端緒들을 一定하게 維持하였다. 逃避臺는 直徑이 12cm인 圓形 透明 아크릴에 받침대를 附着하고, 水面보다 1.5cm낮게 위치 시켰다. 水中迷路는 4개의 同一한 四分圓으로 나누어져서 北東(NE), 北西(NW), 南東(SE), 南西(SW)로 區分되고 이 중 北東 四分圓의 中心部에 逃避臺가 놓여지고, 나머지 중 하나가 出發 位置로 사용되었다. 흰쥐를 逃避臺가 있는 四分圓을 제외한 나머지 四分圓에서 출발시켜 逃避臺에 헤엄쳐 오르는 것을 1行으로 하여 하루에 4行씩 6日間 訓練을 시켜 出發에서부터 올라가는데 걸린 時間을 測定하였으며(把持檢査 : acquisition test), 7일째에는 記憶力을 測定하기 위하여 逃避臺를 제거한 후에 60초간 自由水泳을 시켜 흰쥐가 逃避臺가 있던 四分圓에 얼마나 머물러 있는가(記憶檢査 : retention test)를 測定하였다. 모든 흰쥐들의 行動은 video camera로 錄畫되었다.

5) 세로보호효과의 측정

모든 行動 實驗이 끝난 직후 實驗動物을 sodium pentobarbital(100mg/kg, i.p.)로 麻酔시키고 saline 100ml에 이어 phosphate buffer로 준비한 4% formalin 용액(fixative) 500 ml로 心臟을 통해 灌流하였다. 처음 固定液 200ml은 5분간 빠른 유속으로, 그리고 나머지 300ml 은 25분간에 걸쳐 천천히 灌流하였다. 그 다음 腦를 꺼내 같은 固定液으로 2-3時間 동안 固定시키고 20% sucrose가 함유된 phosphate buffered saline(PBS)에 넣어 4℃에서 하루동안 보관하였다. 다음날 腦를 急速 冷凍한 후 腦組織을 背側(dorsal) 과 腹側(ventral)의 해마, medial septum 및 diagonal band 部位에서 30µm의 두께로 절단하였다. PBS로 組織을 몇 차례 씻은 후 여기에 ChAT와 AChE gene expression 研究에 가장 널리 사용되는 primary rabbit polyclonal AChE antibody(Cambridge Research Biochemicals, Wilmington, DE)를 使用하였다. Primary antibody는 0.3% Triton-X100(PBST)를 2% normal goat serum 과 0.001% kehole limpit hemocyanin (Sigma)로 2000배 희석하여 준비하였다. 또한 腦 組織을 primary antiserum에 4℃에서 72時間동안 持續적으로 흔들어 주면서 培養하였다. 그 후 3번 이상 組織을 PBST로 씻은 다음, 2% normal goat serum을 含有하는 PBST와 200배 희석한 biotinylated rabbit anti-rabbit serum(Vector Laboratories, Burlingame, CA)를 2시간 동안 실온에서 반응시켰다. PBST로 3

번 씻은 다음, 뇌 조직은 실온에서 2시간 동안 Vectastain Elite ABC reagent(Vector)에 담구었다. PBS에 몇 번 담갔다 꺼내기를 반복한 다음 조직을 nickel chloride 로 강화시키고 착색제로서 diaminobenzadine를 사용하여 발현시켰다. 統制群 組織에는 primary antibody를 생략하거나 nonimmune rabbit serum으로 대체하였는데 이들 두 경우 다 特定 標紙가 나타나지 않았다. 모든 케이스 곁에 明確한 라벨을 표시해 두었다. 모든 處理를 거친 腦 組織을 gelatine-coated slide에 固定하고 空氣를 除去하면서 커버글라스를 덮은 후 顯微鏡으로 觀察하였다. 200 x 200 μ m 크기의 microscope 4각 격자(rectangle grid)를 사용하여 200배로 擴大하여 AChE-immunoreactive 神經細胞의 數를 測定하였다.

6) 체중, 꼬리 및 골관절 길이 측정

體重과 꼬리길이는 行動實驗始作時부터 實驗終了때까지 모든 晝를 測定하였으며, 大腿骨頭로부터 大腿骨下端內連의 길이는 行動檢査의 終了와 함께 灌流後에 測定하였다.

7) 통계처리

各 群의 統計處理는 Window용 SPSS 10.0을 利用한 分散分析法에 의한 分散比를 통하여 各 群 사이의 平均値 差異에 대한 有意性을 檢定하는 方法(One-way ANOVA)을 사용하였는데, $\alpha=0.05$ 水準에서 LSD test를 이용하여 個別比較하였다.

실험성적

1. 성장에 미치는 영향

1) 체중

行動檢査前의 정상군은 339.50 \pm 16.28g이었고, 실험군은 350.00 \pm 3.54g으로 대조군의 357.42 \pm 8.29g보다 감소하였으나 유의성은 없었다. 行動檢査後 정상군은 295.17 \pm 10.95g 이었으며, 실험군은 286.00 \pm 5.10g으로 대조군의 319.00 \pm 6.68g에 비하여 유의성있는(P<0.05) 감소를 나타내었다(Table 2).

Table 2. Changes of Weight of Rats Before and After Behavioral Test.

Group	Before Behavioral Test(g)	After Behavioral Test(g)
normal	339.50 \pm 16.28	295.17 \pm 10.95
control	357.43 \pm 8.29	319.00 \pm 6.68
BIT	350.00 \pm 3.54	286.00 \pm 5.10*

Values are Mean \pm SE. Significantly different from control group(*, P<0.05)

2) 뼈

흰쥐의 大腿骨頭로부터 大腿骨下端內緣의 길이를 測定한 結果 정상군은 29.83 \pm 0.28mm, 대조군은 29.07 \pm 0.52mm이었으며, 실험군에서는 30.20 \pm 0.41mm이었으나 유의성은 없었다(Table 3).

Table 3. Effect of Bojungkitanggami of Growth of Femur of Rats.

Group	Length of internal margin of Femur(mm)
normal	29.83 \pm 0.28
control	29.07 \pm 0.52
BIT	30.20 \pm 0.41

Values are Mean \pm SE

3) 꼬리

行動檢査前의 정상군에서는 17.20 \pm 0.13mm이었고, 실험군은 17.40 \pm 0.21mm로 대조군의 17.01 \pm 0.20 mm보다 증가하였으나 유의성은 없었다. 行動檢査後의 정상군에서는 16.08 \pm 0.17mm이었으며, 실험군은 16.04 \pm 0.28mm로 대조군의 16.03 \pm 0.21mm보다 증가하였으나 유의성은 없었다(Table 4).

Table 4. Growth of Tail of Rats Before and After Behavioral Test.

Group	Before Behavioral Test(mm)	After Behavioral Test(mm)
normal	16.08 \pm 0.17	17.20 \pm 0.13
control	16.03 \pm 0.21	17.01 \pm 0.20
BIT	16.04 \pm 0.28	17.40 \pm 0.21

Values are Mean \pm SE

2. 학습 및 기억에 미치는 영향

1) 파지검사(Aquisition test of Water Maze)

실험 제 4, 5일에서 정상군은 각각 65.88 \pm 17.30, 46.82 \pm 16.19sec로 나타났는데, 실험 제 4일에서 실험군이 32.32 \pm 12.26sec로 대조군의 114.52 \pm 21.06sec에 비하여 유의성있는(P<0.01) 감소를 나타내었고, 제 5일에서는 실험군이 21.98 \pm 11.38sec로 대조군의 95.83 \pm 24.62sec에 비하여 유의성있는(P<0.05) 감소를 나타내었다(Table 5).

Table 5. Effect of Bojungkitanggami on Aquisition of Water Maze of Rats. (sec)

Group	day					
	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th
normal	139.55 \pm 10.46	98.75 \pm 22.10	80.66 \pm 23.09	65.88 \pm 17.30	46.82 \pm 16.19	32.82 \pm 12.16
control	166.99 \pm 5.61	133.57 \pm 9.34	135.24 \pm 14.80	114.52 \pm 21.06	95.83 \pm 24.62	85.37 \pm 24.61
BIT	146.16 \pm 13.65	102.70 \pm 18.33	81.02 \pm 18.45	32.32 \pm 12.26*	21.98 \pm 11.38*	44.06 \pm 23.93

Values are Mean \pm SE. Significantly different from control group(*, P<0.05, **, P<0.01)

2) 기억검사(Retention Test of Water Maze)

정상군이 26.13 \pm 2.02%으로 나타났는데 비하여, 대조군은 14.40 \pm 2.37%으로 유의성있는(P<0.01) 감소를 나타내었는데, 실험군은 20.10 \pm 1.16%로 증가는 하였으나 유의성은 없었다(Table 6).

Table 6. Effect of Bojungkitanggami on Learning Retention of Water Maze.

Group	Time spent in platform(%)
normal	26.13 \pm 2.02
control	14.40 \pm 2.37**
BIT	20.10 \pm 1.16

Values are Mean \pm SE. Significantly different from normal group(##, P<0.01)

3) 세포보호효과

(1) Medial Septum에서의 ChAT의 발현

정상군이 50.87 \pm 3.16개 나타났는데, 대조군이 31.00 \pm 1.41개로 정상군에 비해 유의성있는(P<0.01) 감소를 나타내었으며, 실험군은 41.80 \pm 2.06개로 대조군에 비해 유의성있는(P<0.05)있는 증가를 나타내었다(Table 7).

(2) Hippocampus에서의 ChAT의 발현

Hippocampus에서는 各 部位에 따라 CA1, CA2, CA3로 나

누어 ChAT cell의 數를 測定하였다. CA1, CA2, CA3 部位에서 정상군의 平均은 各各 50.42±3.63, 46.08±2.93, 53.47±2.39개로, 대조군의 35.11±2.10, 44.03±1.66, 40.71±1.45개에 비하여 그 수가 유의성있는(P<0.01) 감소를 나타내었으며, 실험군에서는 44.60±1.60, 33.00±1.78, 47.60±0.91개로 대조군에 비하여 CA1, CA3에서 유의성있는(P<0.05) 증가를 나타내었다(Table 8).

Table 7. Number of ChAT cells at Medial Septum of Rats.

Group	Number of cells
normal	50.87±3.16
control	31.00±1.41**
BIT	41.80±2.06*

Values are Mean ± SE. Significantly different from normal group(#, P<0.01), Significantly different from control group(*, P<0.05)

Table 8. Number of ChAT cells at Hippocampus (CA1, CA2, CA3) of Rats

Group	Number of cells		
	CA1	CA2	CA3
normal	50.42±3.63	46.08±2.93	53.47±2.39
control	35.11±2.10**	44.03±1.66	40.71±1.45**
BIT	44.60±1.60*	33.00±1.78	47.60±0.91*

Values are Mean ± SE. Significantly different from normal group(#, P<0.01), Significantly different from control group(*, P<0.05)

(3) Hippocampus에서의 AChE의 발현

CA1, CA2, CA3部位에서 정상군은 各各 13.46±1.20, 19.33±2.89, 21.33±2.70개였는데, 대조군에서는 8.74±1.57, 13.34±1.55 및 17.31±1.39개로 CA1, CA2에서 유의성있는(P<0.05) 감소를 나타내었으며, 실험군은 7.13±0.64, 9.47±1.05 및 13.62±2.55개로 CA2에서 유의성있는(P<0.05) 증가를 나타내었다(Table 9).

Table 9. Number of AChE cells at Hippocampus(CA1, CA2, CA3) of Rats.

Group	Number of cells		
	CA1	CA2	CA3
normal	13.47±1.20	19.33±2.89	21.33±2.70
control	8.74±1.57*	13.34±1.55*	17.31±1.39
BIT	7.86±0.64	19.90±1.05*	19.30±2.55

Values are Mean ± SE. Significantly different from normal group(#, P<0.05), Significantly different from control group(*, P<0.05)

고찰

성장이란 年齡의 增加에 따라 身體를 이루고 있는 臟器의 무게 및 크기가 증가하는 일련의 과정을 이르는 것으로 身長 및 體重등이 그 指標가 된다. 이러한 성장에 影響을 주는 原因으로는 遺傳과 環境이 있다¹⁾. 성장 또는 발육상태가 정상표준치에 미치지 못하는 경우를 成長障礙라고 하는데 年齡과 性別에 따라 體重의 3百分位數 이하인 경우를 말한다¹⁶⁾.

성장에 대하여 최근에는 내부적 요인으로 成長호르몬, 갑상선 호르몬, 부신피질호르몬, 성호르몬, 인슐린과 같은 여러 종류의 펩티드양 成長因子들에 대한 研究가 활발히 진행되어 왔다¹⁷⁾. 이러한 내부적 요인과 운동, 영양 등의 외부적 요인에 의하여 成

長이 이루어지는데 여기에 이상이 생기면 정상적인 成長이 이루어지지 않게 된다¹⁸⁾. 이러한 成長障礙는 소아과 영역에서 소아 및 영아에서 흔히 당면하는 문제로 그 중 외부적 요인이 전체 成長障礙의 15-58%를 차지한다고 하였다¹⁹⁾.

韓醫學으로 成長障礙는 解顛, 五軟, 五遲, 疳症, 胎怯, 胎瘦, 胎弱 등³⁾으로 언급되어 왔는데 그 원인을 ‘腎爲先天之本, 脾爲後天之本’이라 하여 先天的인 요소인 腎의 機能과 後天的인 요인인 脾의 機能으로 나누어 설명하였는데 이는 ‘腎藏精, 主骨, 生髓, 腦爲髓之海’와 ‘脾主肌肉, 主四肢, 氣血生化之本’에 근거한 것이다. 따라서 脾, 腎의 機能의 失調가 成長障礙를 일으킨다고 생각하였다^{4,6)}.

學習은 경험 또는 훈련의 결과로 생긴 행동가능성의 비교적 영속적인 변화가 일어나는 과정이고⁷⁾, 記憶이란 과거 경험을 기록해 두었다가 필요할 때 그 기록내용을 참조하여 현재의 경험에 영향을 주는 과정을 말한다⁸⁾.

學習의 형태로는 습관화, 민감화 같은 비연합적 형태와 전통적인 두 종류의 연합적 學習이 연구되어 왔다²⁰⁾. 前者의 비연합적 형태에서의 習慣化는 친숙한 자극에 대한 반응이 점차 소멸되어감을 말하고, 敏感化는 習慣化된 반응 후에 매우 강력한 자극이라야 習慣化되기 전의 반응보다 더 커질 수 있음을 뜻한다⁸⁾. 後者の 연합적 형태에서 고전적 조건형성에서 생체는 한 사상이 다른 사상의 뒤에 따른다는 것을 學習하고, 조작적-조건형성에서는 인체는 어떤 반응이 어떤 특수한 결과를 일으킨다는 것을 學習하게 되는데, 그러나 이러한 學習법칙이 집단 내에서 항상 동일하게 적용되는 것이 아니며 특히 人間의 경우에는 결코 經驗해 보지 않은 것들을 學習할 수 있고 練習이나 強化없이도 복잡한 反應들을 장시간 기억할 수 있다²¹⁾.

記憶에 대해서는 記憶過程과 記憶構造에 관한 연구가 진행되어 왔다. 記憶過程은 기억에 정보를 넣기 위해 행하는 精神活動 등과 나중에 그 정보를 사용하는 활동들이 주요영역이며, 기억하는 행위는 논리적으로 다른 세가지 과정 즉, 獲得, 把持, 引出들에 의존하는데, 이 세가지 記憶過程들은 略號化, 貯藏, 回想이라고 부르기도 한다²²⁾. 記憶構造에 대한 研究에서는 記憶過程의 산물로서 정보저장의 형태와 성질에 관심을 집중시키고, 記憶貯藏의 독특한 구조적 특징에 따라 기억을 感覺記憶, 短期記憶, 長期記憶으로 구분한다²³⁾. 이 중 感覺記憶은 記憶의 ‘대기실’로 용량이 대단히 제한적이며 視覺, 聽覺, 觸覺 등의 感覺經路와 연관되어 외부세계로부터 感覺情報를 받아 상당히 완전하고 정확하게 보유하는 것으로 대개 1-2초 동안 지속되며 이전의 정보가 새로운 정보에 의하여 대체되지 않으면 빠르게 흐려지게 된다. 短期記憶은 용량이 5-9항목, 지속시간이 최대 30초 이내인 한정적인 기억을 말하는 것으로 略號化되어 貯藏되기 전까지이며, 현재 우리 의식 내에서 잠정적으로 활동 중인 記憶을 의미하고, 이 短期記憶이 長期記憶으로 되기 위해서는 反復修行, 練習 등을 통하여 저장되는 과정이 필요하다^{8,22)}. 長期記憶이란 현재의 의식속에는 없지만 어딘가 저장되어 있고 상기 가능한 記憶으로 고도로 조직화되어 있으며 記憶容량의 범위가 매우 크고 지속시간 역시 매우 길다²⁴⁾.

短期記憶과 長期記憶의 신경화학적 기전은 아직 확실히 밝혀지지 않았으나 短期記憶은 synapse의 일시적이고 가역적인 신경화학적 변화에 의한 반면, 長期記憶은 지속적이고 비가역적인 분자생물학적 변화에 기인된다고 한다. 기억에 관련되는 뇌구조는 海馬(hippocampus), 乳頭體(mamillary body), 특정부위의 視床核(thalamic nuclei)등 변연계와 上行網狀體이며, 기억과 뇌의 특정부위의 연관성에 대한 실험연구에서 어떠한 단일의 기억도 뇌의 여러부분에서 저장될 수 있으며, 어떤 한 부분을 제거하면 기억을 減少시킬 수는 있어도 全體記憶을 지워버릴 수는 없다고 하였다²²⁾.

韓醫學에서 學習과 記憶은 認知過程인 七神의 일부로서 언급되고 있는데 <靈樞 本神編>⁹⁾에 “所以任物者謂之心 心有所憶者謂之意 意之所存者謂之志 因志而存變謂之思 因思而遠慕謂之慮 因慮而處物謂之智”라고 하였는데, ‘任物’의 ‘任’은 외부자극을 接受 · 分析하는 장소를 말하며²⁵⁾, ‘心憶’의 ‘憶’은 ‘追憶’ 또는 ‘回憶’이라 하여 기억을 말하는데 사물에 대한 保持, 回憶, 재생하는 과정이라 할 수 있다^{26,27)}. ‘存變’의 ‘存’은 ‘存意而不移’; ‘久存’의 의미로 해석되는데 意의 상태가 지속되는 것을 말한다고 할 수 있다³²⁷⁾. 또한 韓醫學에서는 이러한 기억이 인체의 臟腑機能과 밀접한 관계가 있다고 보았는데 특히 心, 脾, 腎의 三臟의 機能을 중요시하였다. <難經本義>²⁸⁾에서는 “心藏神 脾藏意與智 腎藏精與志”라고 하여 心이 정신의식과 사유활동인 神을 主宰하며, 기억을 의미하는 意 · 智는 脾와 腎의 기능과 밀접한 관계가 있다고 하였다¹⁰⁾. 三臟의 機能失調가 學習 및 記憶의 障礙를 초래한다 하였는데 그 주요 원인을 腎陰虛(精損), 血虛, 火, 痰이 心, 脾, 腎의 기능실조를 유발하기 때문이라고 생각하였다^{5,10,26)}.

韓醫學에서 成長장애와 學習 및 記憶의 장애의 치법으로 원인에 따라 成長장애에는 補益法, 活血化痰法, 溫裏祛寒法, 消積導滯法, 解表法 등을 사용하였으며^{6,29)}, 記憶 및 學習장애에는 清心火, 補脾, 滋陰補腎의 방법을 사용한다고 하였다¹⁰⁾. 이 중 補益하고 補脾하는 대표적인 방제가 補中益氣湯이다. 補中益氣湯의 主治症은 煩勞內傷身熱心煩, 頭痛, 惡寒, 懶言, 惡食, 脈洪大而虛, 或喘, 或渴, 或陽虛自汗등의 一切의 中氣不足등에 사용하는데 子宮下垂, 胃下垂, 遺尿, 脫肛, 痔疾, 慢性腹膜炎, 慢性肋膜炎, 胃無力등의 虛性 慢性疾患에 사용한다고 하였다³⁰⁾. 補中益氣湯을 구성하고 있는 藥物의 效能을 살펴보면 黃芪, 人蔘은 補氣生津하고, 白朮은 除濕健脾하고, 當歸는 補血하고, 陳皮는 理氣하고, 升麻, 柴胡는 升舉陽氣한다고 하였다¹⁴⁾. 방제를 이용한 연구로 成長에 대한 연구를 살펴보면 裴³¹⁾는 成長丹이 흰쥐의 成長호르몬 分泌를 促進시키는 效能이 있음을, 金³²⁾은 六味地黃湯이 흰 쥐의 成長에 效果가 있음을 報告하였고, 記憶增進에 대한 研究로는 李³³⁾는 六味地黃湯이 記憶을 向上시키는 效能이 있다고 報告하였으며 李³⁴⁾는 調胃升瀉湯이, 劉³⁵⁾은 香附子八物湯이, 鄭³⁶⁾은 鹿茸 및 補兒湯 加鹿茸이, 金³⁷⁾은 聰明湯이 學習 및 記憶을 增進시키는 效能이 있음을 報告하였다. 또한 具³⁸⁾는 六味地黃湯加味方이 成長과 學習능력을 촉진시키는데 모두 效果가 있음을 보고 하였다.

本 實驗에서는 補中益氣湯에 補肝腎, 補血하는 白朮藥, 枸杞子, 山茱萸, 龍眼肉과 消道理氣하는 山查, 砂仁, 枳實 및 補陽, 強

筋骨하는 鹿角, 紫河車와 紅花子¹⁴⁾를 加한 補中益氣湯加味方이 成長과 學習 및 記憶에 미치는 影響을 觀察하기 위하여 水中迷路裝置를 使用하였는데 水中迷路(Morris water maze)¹⁵⁾는 動物의 空間學習과 記憶을 檢査하기 위해 使用하는 기구로 空間情報 以外的의 端緒들을 統制하기 쉬운 長點이 있다. 이는 주로 長期記憶 能力을 測定하는 課題로서 動物의 周邊에 있는 端緒들을 使用하여 記憶하는 能力, 즉 空間關聯記憶 (spatial reference memory)을 測定하는 것³⁹⁾으로 인체에서는 外部에서 일어나는 事實들에 대한 情報를 習得하여 記憶하고 그 事實들의 時空間的位置를 根據로 行動하는 能力에 該當한다. 이러한 장치를 이용하여 흰쥐를 一次的으로 學習시킨 후 二次的으로 學習에 대한 記憶檢査를 實施하였고, 더불어 실험전후의 體重 및 꼬리길이를 매번 測定하였다. 마지막에 實驗動物을 灌流시킨 후 뼈의 길이를 測定하고 腦細胞 變化를 觀察하였다.

몸무게에 미치는 영향에 있어서, 行動檢査前에는 모든 군에서 변화의 유의성이 없었다. 行動檢査後 정상군은 295.17±10.95g 이었으며, 실험군은 286.00±5.10g으로 대조군의 319.00±6.68g에 비하여 유의성있는 감소를 나타내었다. 뼈의 成長에 있어서는 흰 쥐의 大腿骨頭로부터 大腿骨下端內緣의 길이를 測定한 結果 정상군은 29.83±0.28mm, 대조군은 29.07±0.52mm, 실험군은 30.20±0.41mm으로 변화의 유의성은 없었다. 꼬리의 成長에서는 行動檢査前의 모든 군에서 변화의 유의성은 없었다. 行動檢査後의 정상군은 16.08±0.17mm이고, 실험군은 16.04±0.28mm로 대조군의 16.03±0.21mm보다 증가하였으나 유의성은 없었다. 學習 및 記憶에 미치는 영향중 파지검사에서 수중미로장치를 통하여 도피대까지 오르는 시간을 매일 4형씩 6일간 측정된 결과, 실험 제 4, 5일에서 정상군은 각각 65.88±17.30, 46.82±16.19sec로 나타났는데, 실험 제 4일에서 실험군이 32.32±12.26sec로 대조군의 114.52±21.06sec에 비하여 유의성있는 감소를 나타내었고, 제 5일에서는 실험군이 21.98±11.38sec로 대조군의 95.83±24.62sec에 비하여 유의성있는 감소를 나타내었다. 또한 記憶검사에서는 정상군이 26.13±2.02%으로, 대조군은 14.40±2.37%으로 유의성있는 감소를 나타내었으며, 실험군은 20.10±1.16%로 증가는 하였으나 유의성은 없었다.

세포보호효과를 확인하기 위하여 行動實驗을 마친 動物을 痲醉시킨후 腦를 藥物을 通하여 固定시킨 후에 腦組織을 꺼내어 背側과 腹側의 Hippocampus와 Medial septum 및 diagonal band 部位를 얇게 잘라 이를 藥物處理하여 顯微鏡을 통하여 Medial Septum 및 Hippocampus의 ChAT(Cholineacetyltransferase) cell의 數와 Hippocampus의 AChE(Acetylcholinesterase) cell의 數를 測定하였다. Medial Septum의 ChAT cell수에서는 정상군이 50.87±3.16개로, 대조군이 31.00±1.41개로 유의성있는 감소를 나타냈고, 실험군은 41.80±2.06개로 유의성있는 증가를 나타내었다. 또한 Hippocampus에서는 각각의 기능에 따라 CA1, CA2, CA3부위로 나누어 ChAT와 AChE cell의 數를 測定하였다. ChAT cell 수에서는 정상군의 平均이 各各 50.42±3.63, 46.08±2.93, 53.47±2.39개로, 대조군의 35.11±2.10, 44.03±1.66, 40.71±1.45개에 비하여 그 수가 유의성있게 감소하였으며, 실험

군에서는 44.60±1.60, 33.00±1.78, 47.60±0.91개로 대조군에 비하여 CA1, CA3에서 유의성있는 증가를 나타내었다. AChE cell의 수에 있어서는 정상군이 각각 13.46±1.20, 19.33±2.89 및 21.33±2.70개였는데, 대조군은 8.74±1.57, 13.34±1.55 및 17.31±1.39개로 CA1, CA2에서 유의성있는 감소를 나타내었으며, 실험군에서는 7.13±0.64, 9.47±1.05 및 13.62±2.55개로 CA2에서 유의성있는 증가를 나타내었다.

以上の結果로 보아 補中益氣湯加味方이 學習能力과 이와 관계되는 세포의 生成을 增加시키는 效果가 있는 것으로 나타나, 學習 및 記憶增進에 본 處方이 유용하게 活用될 수 있으리라 생각된다.

결론

補中益氣湯加味方이 成長과 學習 및 記憶에 미치는 影響을 살펴보기 위하여 흰쥐의 體重, 뼈의 길이, 꼬리길이의 變化를 測定함과 同時に 水中迷路를 使用하여 흰쥐를 學習시키고, 二次的으로 學習에 대한 記憶檢査를 實施한 후 腦細胞의 變化를 觀察하여 다음과 같은 結果를 얻었다. 흰쥐의 體重의 變化 및 뼈와 꼬리의 成長에 있어서는 saporin 損傷後 補中益氣湯加味 投與群이 對照群에 비하여 有意性은 나타나지 않았다. 學習能力을 觀察하기 위한 把持檢査에서 saporin損傷後 補中益氣湯加味 投與群이 4日에서는 對照群에 비하여 현저한 增加를, 5日에서는 有意性 있는 增加를 나타내었으나, 記憶檢査에서는 有意性은 나타나지 않았다. Saporin손상후 補中益氣湯加味 投與群에서 Medial Septum의 ChAT 세포가 有意性있게 增加하였으며, 또한 Hippocampus에서는 ChAT 세포가 CA1, CA3部位에서, AChE 세포는 CA2部位에서 각각 有意性있게 增加되었다. 以上の結果로 보아 補中益氣湯加味方이 學習能力과 이와 관계되는 세포의 生成을 增加시키는 效果가 있는 것으로 나타났다.

감사의 글

본 연구는 동국대학교 논문게재장려금 지원으로 이루어졌음.

참고문헌

1. 홍창의. 소아과학, 서울, 대한교과서, pp.18-19, 1997.
2. 江育仁. 實用中醫兒科學, 上海, 上海科學技術出版社, pp.44-46, 1996.
3. 許俊. 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, pp.72, 95, 147, 645-648, 651-653, 1986.
4. 정재환, 정규만, 어린이 성장에 대한 한의학적 고찰, 대한한방소아과학회지, 10(1):1-16, 1996.
5. 金完熙, 崔達永. 臟腑辨證論治, 서울, 成輔社, pp.201-245, 281-304, 1985.
6. 王伯岳, 江育仁. 中醫兒科學, 서울, 鼎談, pp.34-5, 176-84, 570-583, 1993.
7. 김영채. 학습심리학, 서울, 박영사, pp.3-18, 518-521, 1991.

8. 장현갑 외. 심리학, 서울, 교육문화사, pp.93-147, 241-285, 1992.
9. 馬遠臺, 張隱庵. 黃帝內經素問靈樞合編, 台聯, 國風出版社, pp.57-58, 1986.
10. 김기봉. 소아기억에 대한 한의학적 고찰, 大韓韓方小兒科學會誌 14(2):169-182, 2000.
11. 李 杲. 東垣十種醫書, 서울, 大星文化社, p.35, 86, 1983.
12. 한성규. 보중익기탕, 수년산 및 보중익기탕합수년산의 항암과 면역조절작용에 관한 실험적 연구, 서울, 慶熙大學校 大學院, 1995.
13. 박성민. 보중익기탕과 육미지황탕이 노화촉진생쥐(SAM)의 간장내 항산화작용에 미치는 영향, 경산, 慶山大 大學院, 2001.
14. 李尙仁 外. 漢藥臨床應用, 서울, 傳統醫學研究所, pp. 63-65, 56-66, 221-222, 225-228, 229, 287, 308-312, 316-319, 320-327, 333, 349-350, 357-362, 364-366, 385-386, 485-486, 1998.
15. Arolfo MP, Tinari RJ Ramirez OA. Equivalent performance in the water maze by rats with an inborn high or low learning capacity in a shuttle box paradigm Physiol Behav 59(1):209-212, 1996.
16. 남형근 외. 영유아 성장장애에 대한 임상적 고찰, 소아과 32(3):302-310, 1989.
17. 김덕희. 왜소증의 진단 및 치료, 소아과, 36(4):596-598, 1993.
18. 신재훈. 성장학의 새로운 개척분야, 소아과 35(11):1473-1480, 1992.
19. 양세원. 성장장애, 소아과 41(1):147-153, 1998.
20. 장현갑. 생리심리학, 서울, 교육문화사, pp.93-147, 241-258, 1992.
21. 홍대식. 심리학개론, 서울, 박영사, pp.291-376, 1991.
22. 민성길. 최신정신의학, 서울, 일조각, p.39, 40, 1992.
23. 박창호 외. 현대심리학 입문, 서울, 정민사, pp.157-187, 223-259, 1996.
24. 윤홍섭. 의학심리학, 서울, 星苑社, pp.292-296, 301, 1986.
25. 光明中醫函授大學. 黃帝內經講解上卷, 光明, 光明日報出版社, p.245, 1986.
26. 대한동의생리학회. 동의생리학, 서울, 경희대출판국, pp.389-409, 1993.
27. 河北醫學園. 靈樞經校釋上冊, 北京, 人民衛生出版社, p.177, 1982.
28. 滑壽. 難經本義, 台南, 世一書局, p.80, 81, 1972.
29. 蔡化理. 小兒雜病回春新方, 中國, 北京科學技術出版社, pp.1-12, 61-98, 1993.
30. 이상일. 보중익기탕의 효능에 대한 실험적 연구, 서울, 경희대학교 대학원, 1983.
31. 배오성. 한약 '성장단'이 흰쥐의 성장호르몬분비촉진에 미치는 효과, 서울, 大韓本草學研究會誌 1(1), pp.145-153, 1998.
32. 김우현. 육미지황탕투여가 Rat의 성장 및 혈청 총 cholesterol 함량에 미치는 영향, 慶熙韓醫大論文集, 1:111-115, 1978.
33. 이재희. 기억과 궤과의 관련성에 대한 실험적 연구, 大韓東醫生理學會誌 6(1):59-76, 1991.
34. 이웅석. 조위승청탕이 Alzheimer's disease 모델 백서의 학습과 기억에 미치는 影響, 서울, 慶熙大學校 大學院, 1998.
35. 유재면. 향부자팔물탕이 흰쥐의 방사형미로 학습과 기억에 미치는 영향, 서울, 慶熙大學校 大學院, 1999.

36. 정재환. 녹용 및 보아탕가늑용이 어린 흰쥐의 학습과 기억에 미치는 영향, 서울, 慶熙大學校 大學院, 1999.
37. 김영욱. 총명탕이 건망유도백서의 학습과 기억에 미치는 영향, 大田, 大田大學校大學院, 1999.
38. 구진숙. 육미지황탕가미방이 흰쥐의 성장과 학습 및 기억에 미치는 영향, 경주, 東國大學校 大學院, 2001.
39. Beatty, W.W., Shavalia, D.A. Rat spatial memory, USA, *Animal Learning and behavior* 8(4):550-552, 1980.