

六味地黃湯加味方이 흰쥐의 成長과 學習 및 記憶에 미치는 影響

구진숙, 김장현

동국대학교 한의과대학 소아과학교실

An experimental Study on the Effects of *Yukmijihangtanggamibang* on Growth, Learning and Memory of Rats

Koo Jin Suk, Kim Jang Hyun

Department of Pediatrics College of Oriental Medicine Dongguk University

Objectives : This study was conducted to find out the effect of *Yukmijihangtanggamibang* (YM) on growth, learning and memory of rats.

Methods : It was divided SD rats into Sham group, 192 Saporin injection(SA+Saline) group and Injection of 192 Saporin with YM((SA+YM) group. Growth measure length of bone and tail. Memory performance was used aquisition test and learning retention of morris water maze. It was detected acetylcholinesterase(AChE), cholineacetyltransferase(ChAT) at medial septum and hippocampus by immunohistochemistry

Result : Body Weight of the SA+YM Group increased effectively, as compared with SA+Saline group. Growth of bone in the SA+YM Group increased effectively, as compared with SA+Saline group. Growth of Tail in the SA+YM Group increased effectively, as compared with SA+Saline group. The SA+YM Group in Aquisition Test improved effectively, as compared with SA+Saline group. The SA+YM Group in Learning Test improved effectively, as compared with SA+Saline group. The numbers of ChAT cells in Medial septum increased effectively, as compared with SA+Saline group. The numbers of ChAT cells in CA1 of Hippocampus increased, but was not effective.

Conclusion : These results suggest that YM has an improving effect on the impaired learning through the effects on memory registration and retrieval

* 본 연구는 동국대학교 논문게재장려금 지원으로 이루어졌음

접 수 : 2005년 6월 29일, 채택일자 : 2005년 8월 13일

교신저자 : 김장현, 경기도 성남시 분당구 수내동 87-2 동국대학교 분당한방병원 소아과
(Tel. 031-710-3724, Fax. 031-710-3780, E-mail : kjh@dongguk.ac.ke)

I. 緒 論

小兒는 純陽之體로써 生長機能이 旺盛하므로 成長과 發育이 빠른 特徵이 있으며, 身體적으로 臟腑肌肉이 形成되었다고는 하나 아직 그 作用이 軟弱하고 특히 精神, 心理의 作用이 完備되지 못하여 心身이 아울러 發育, 成長過程에 있다고 할 수 있다^{1,2)}.

成長이란 年齡의 增加에 따라 身體를 이루고 있는 臟器의 무게 및 크기가 增加하는 일련의 過程을 이르며 身長, 體重 등을 測定함으로써 그 指標를 삼을 수가 있고 遺傳과 環境의 持續적이고 複雜한 相互作用에 의해 이루어지고 있다³⁾. 現在 우리나라의 小兒 發育值가 近年에 비해 점차 增加하고 있다는 것은 누구나 알고 있는 事實이며 여러 學者들에 의해 發育加速現象이란 概念으로 研究되어 왔으며, 國內에서도 그런 現象에 대한 여러 報告가 있었는데 이 또한 成長에 關心을 불러넣는 原因이 되고 있다^{4,5)}. 現在 西洋醫學의 成長障礙治療는 주로 成長호르몬療法이 이루어지고 있다⁶⁾.

韓醫學에서는 成長障礙에 대하여 解顛, 五軟, 五遲, 疳症, 胎怯, 胎瘦, 胎弱 등의 用語로 言及하고 있다^{7,8)}. 原因은 先天的 要因과 後天的 要因으로 나누어 파악할 수 있는데 '腎爲先天之本'이라하여 先天的인 要因은 腎이며 '腎藏精 主骨 生髓 腦爲髓之海'에 根本을 두고 있고 '脾爲後天之本'이라하여 後天的인 要因은 脾이며 '脾主肌肉 主四肢 氣血生化之原'에 根本을 두고 있으며⁹⁾ 原因에 따라 補益法, 活血祛瘀法, 溫裏祛寒法, 消積導滯法, 解表法 등의 治法을 使用하고 있다¹⁰⁾.

어린이들의 경우 學校에 나가서 하는 일과 중에 가장 重要한 것이 學校공부인데 集中力

이 떨어지고 注意가 散漫해지면 結局에는 記憶力의 障礙가 惹起된다. 記憶力이 떨어지면 學校에서 成績이 不進하게 되고 結局 이런 아이들은 學校內에서 氣를 펼 수가 없어 萎縮되던지 反對로 亂暴하게 되는 精神的, 性格의인 障礙까지도 同伴하게 됨으로 자라나는 어린이들에게 情緒的인 障礙마저 가져오므로 社會的으로 큰 問題가 될 수 있다고 본다¹¹⁾.

最近 競爭化되고 있는 社會與件 속에서는 成長에 대한 關心뿐만 아니라 人間이 지니고 있는 高次元의인 精神活動 中 學習力과 記憶力의 增大에 대한 關心이 그 어느 때보다 增加되고 있는 實情이다¹²⁾.

學習과 記憶은 人間의 融通의인 行動에 內在하여 있는 過程으로서¹³⁾ 學習이란 練習이나 經驗에 의한 비교적 連續的인 수행의 增加 또는 變化가 일어나는 것이고¹⁴⁾ 記憶이란 學習에 의해 얻어진 知識과 經驗을 保管 記錄해두었다가 필요한 때에 意識世界로 꺼내어 使用하는 能力을 말한다.

認知過程에 대한 韓醫學的 概念에 관하여는 <靈樞 本神篇>¹⁵⁾에 '所以任物者 爲之心, 心有所憶者 爲之意 意之所存者 爲之志' 라고 하여 意는 心의 憶하는 바로 意識, 記憶이며 志는 意識과 經驗을 記錄하는 것이라 하여 心, 意, 志를 記憶의 過程으로 記述하고 있다¹⁶⁾. 小兒의 記憶力 發達不振이나 學習能力低下는 精損, 血虛, 火, 痰이 주된 原因이라 하였고 治法에 있어서는 滋陰補腎을 爲主로 한다고 하였다¹⁷⁾.

六味地黃湯의 경우 臨床에서 제반 腎疾患, 膀胱疾患, 神經衰弱, 腰痛, 糖尿病, 高血壓, 耳鳴, 齒痛, 盜汗, 不食症, 憔悴羸弱 등에 포괄적으로 應用되어 왔으며¹⁸⁻²⁰⁾ 이 方劑에 대한 實驗的 研究로는 李²¹⁾는 記憶의 前段階인 學習의 效果를 增進시킴을, 金²²⁾은

抗癌劑 및 放射線 副作用에 대한 效果가 있음을, 郭²³⁾은 糖尿白鼠의 血糖 및 血清變化에 效果가 있음을, 李²⁴⁾는 手術 스트레스를 준 家兎의 血液內에서 RBC, Hb 수치의 增加 및 Lymphocyte의 減少를 鈍化시키는 效能이 있음을 李²⁵⁾는 腦組織의 生化學的 變化에 미치는 影響을 조사하여 腦組織의 노화 개선에 效果가 있음을, 金²⁶⁾은 Rat의 成長 및 血清 總 cholesterol 含量에 미치는 影響에 대해 研究 報告하였다.

方劑藥物을 이용한 成長促進에 대한 研究를 살펴보면 裴²⁷⁾는 成長丹이 흰쥐의 成長호르몬분비를 촉진시키는 效能이 있음을 金²⁶⁾은 六味地黃湯이 흰쥐의 성장에 效果가 있음을 보고하였고 記憶增進에 대한 研究를 살펴보면 李¹⁹⁾는 六味地黃湯이 記憶을 向上시키는 效能이 있다고 報告하였으며 禹²⁸⁾는 調胃升清湯이 學習과 記憶을 향상시키는 效能이 있다고 報告하였다.

이에 著者는 六味地黃湯加味方의 成長과 學習 및 記憶에 미치는 影響을 관찰하고자 흰쥐의 體重, 뼈길이, 꼬리길이의 變化를 測定함과 同時에 水中迷路裝置를 使用하여 흰쥐를 一次的으로 學習시키고 二次的으로 學習에 대한 記憶檢査를 실시하고 腦細胞의 變化를 觀察하여 有意性있는 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實 驗

1. 材 料

1) 動物

實驗에 使用한 흰쥐는 Sprague-Dawley系

로 體重 280±10g의 수컷(생타코, 韓國)을 購入하여 溫度 23±3°C, 相對濕度 50±10%의 環境을 維持하면서 쥐용 固形飼料(삼양사료, 한국)와 물을 供給하였으며, 1週日 間 實驗室 環境에 適應시킨 후 使用하였다.

2) 藥材

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의 內容은 六味地黃湯加味方 1貼 分量을 基準으로 하였으며 處方內容과 分量은 다음과 같다.

Herb	Scientific name	Dose(g)
熟地黃	<i>Rehmanniae radix Preparat</i>	8.00
山藥	<i>Dioscoreae Rhizoma</i>	6.00
山茱萸	<i>Corni fructus</i>	6.00
白茯苓	<i>Poria</i>	3.00
牡丹皮	<i>Mountain Cortex</i>	3.00
澤瀉	<i>Alismatis Rhizoma</i>	3.00
遠志	<i>Polygaliae Radix</i>	2.00
石菖蒲	<i>Acori graminei Rhizoma</i>	4.00
枸杞子	<i>Lycii Fructus</i>	4.00
鹿茸	<i>Cervi pantotrichum Cornu</i>	4.00
Total amount		43.00

2. 方法

1) 實驗群의 構成

實驗群 分離는 쥐를 모의시술군(Sham, 無處治: 以下 Sham群), acetylcholine性 神經細胞만 損傷시키는 Saporin 損傷群(以下 SA+Saline群), saporin損傷후 六味地黃湯加味方(YM) 投與群(以下 SA+六味群)으로 나누었고 모든 群은 群당 5-6마리씩 分類하였다.

2) 藥材 製造 및 藥物 投與 方法

本 實驗에 使用한 經口投與用 藥材는 生藥 270g에 1000ml의 蒸溜水를 가하여 3時間 加熱한 후 煎湯을 얻었다. 施術後 藥物은 매일 한차례 一定한 時間인 午前 10 時頃에 100mg당 1.6ml을 施術 後 3週 동안 經口投與하였다.

3) Intracranial Injections of immunolesioning agent, 192 saporin

Sodium pentobarbital로 쥐를 麻酔한 다음 (50mg/kg. IP) 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한다. 實驗動物에게 192 saporin (ATS, San Diego, CA) 4ug 또는 生理食鹽水를 兩側으로 注射한다. 微細透析는 灌流 펌프에 장착된 1.0 ml gas-tight glass syringe (Hamilton, Reno, Nevada) 에 연결된 挿入管을 통해 이루어진다. 모든 注射는 분당 0.2ul 의 速度로 1ul씩 投與한다. 藥物 投與 後 挿入管은 5分 後에 除去된다.

4) Morris 水中迷路의 裝置에 의한 學習 및 記憶力 測定

水中迷路로 利用되는 수조는 直徑이 180cm 높이가 50cm인 圓形 통으로 溫度가 22 ± 2 °C 되는 물이 30cm 높이로 채워지게 하였다. 水中迷路의 周邊은 video camera, 실험대, 그리고 실험대 위에 있는 水溫 調節用 裝置 등 空間端緒들을 一定하게 維持하였다. 도피대는 直徑이 12cm인 圓形 透明 아크릴에 받침대를 附着하고, 水面보다 1.5cm 낮게 위치시켰다. 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 도피대가 놓여지고, 나머지

중 하나가 출발위치로 사용되었다. 쥐는 하루에 4行씩 6日間 訓練을 받으며(acquisition test), 7일째 마지막 施行이 끝나면 자유수영 檢査施行이 挿入되었는데(retention test) 이때 動物들은 도피대가 제거된 채로 60초간 수영을 하게 하였다. 모든 動物들의 行動은 video camera로 錄畫되는데, 訓練 施行에서는 出發에서부터 올라가는데 걸린 時間을 測定하였다.

5) Acetylcholinesterase(AChE), cholineacetyltransferase(ChAT) Immunohistochemistry

모든 行動 實驗이 끝난 직후 實驗動物을 sodium pentobarbital (100 mg/kg, i.p.)로 麻酔시키고 saline 100 ml에 이어 phosphate buffer로 준비한 4% formalin 용액 (fixative) 500 ml로 心臟을 통해 灌流하였다. 처음 固定液 200 ml은 5 분간 빠른 유속으로, 그리고 나머지 300 ml 은 25 분간에 걸쳐 천천히 灌流하였다. 그 다음 腦를 꺼내 같은 固定液으로 2-3 時間 동안 固定시키고 20 % sucrose 가 함유된 phosphate buffered saline (PBS) 에 넣어 4°C에서 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 30um의 두께로 자른다. PBS로 組織을 몇 차례 씻고 다음에 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)에서 2 % normal goat serum 과 0.001 % kehole limpit hemocyanin (Sigma) 로 2000배 희석하여 준비하였다. 腦 組織은 primary antiserum에 4°C에서 72 時間동안

持續적으로 흔들어 주면서 培養하였다. 그 후 3번 이상 組織을 PBST로 씻은 다음, 2 시간 동안 실온에서 2% normal goat serum을 함유하는 PBST에서 200배 희석한 biotinylated rabbit anti-rabbit serum (Vector Laboratories, Burlingame, CA)에 반응시켰다. PBST로 3 번 씻은 다음, 뇌 조직은 실온에서 2 시간 동안 Vectastain Elite ABC reagent (Vector)에 담갔다. PBS로 몇 번 행군다음 組織을 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 um 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) 體重, 꼬리 및 骨關節 길이 測定

體重과 꼬리길이는 行動實驗始作時부터 實驗終了때까지 모든 實驗動物에게 測定하

며, 骨關節 길이는 行動檢査의 終了와 함께 灌流後에 測定하였다.

7) 統計處理方法

各 群의 統計處理는 Window용 SPSS를 利用한 分散分析法에 의해 分散比를 통하여 各 群 사이의 平均值 差異에 대한 有意性을 檢定한 후, $\alpha=0.05$ 水準에서 LSD檢定法에 의해 個別比較하였고 Medial septum에서 ChAT發顯에 있어서는 Student's t-test에 의해 統計處理하였다.

III. 成 績

1. 成長에 미치는 影響

1) 몸무게에 미치는 영향.

행동검사 후 Sham群, SA+saline群에서는 각각 295.17g, 318.00g로 行動檢査 前 339.50g, 355.00g에 비하여 모두 감소하였으나 有意성은 없었다.

SA+六味群에서는 행동검사 후 337.00g로 행동검사 전 358.00g에 비하여 有意성($P<0.05$) 있는 감소를 나타내었다.(Table 1)

Table 1. Changes of Weight

group	No. of animal	Before Behavioral Test(g)	After Behavioral Test(g)
Sham	6	339.50	295.17
SA+saline	7	355.00	318.00
SA+YM	5	358.00	337.00 [#]

Sham : Untreated group.

SA+saline : 192 Saporin injection group.

SA+YM : Injection of 192 Saporin with YM treatment.

: $P < 0.05$, compared with SA+Saline group

2) 뼈의 成長에 미치는 影響

흰쥐의 大腿骨頭로부터 大腿骨下端內緣의 길이를 測定한 結果 Sham群은 29.8mm, SA+saline群은 29.1mm인 것에 비하여, SA+六味群에서는 30.3mm로 有意性(P<0.05)이 증가를 나타내었다. (Table 2)

3) 꼬리의 成長에 미치는 影響

행동검사 후 Sham群, SA+saline群은 각각 17.22 mm, 17.02 mm로 행동검사전 16.08 mm, 行動檢査前은 16.03 mm로 증가 하였으나 有意성은 없었으며, SA+六味群에서는 行動檢査後 17.86 mm으로 行動檢査 前 16.14 mm에 비하여 有意성(P<0.05)있는 증가를 나타내었다.(Table 3)

Table 2. Effect of Growth of Bone.

group	No. of animal	Length of internal margin of Femur(mm)
Sham	6	29.83
SA+saline	7	29.07
SA+YM	5	30.30 [#]

Sham : Untreated group.

SA+saline : 192 Saporin injection group.

SA+YM : Injection of 192 Saporin with YM treatment.

: P < 0.05, compared with SA+Saline group

Table 3. Growth of Tail.

group	No. of animal	Before Behavioral Test(mm)	After Behavioral Test(mm)
Sham	6	16.08	17.22
SA+saline	7	16.03	17.01
SA+YM	5	16.14	17.86 [#]

Sham : Untreated group.

SA+saline : 192 Saporin injection group.

SA+YM : Injection of 192 Saporin with YM treatment.

: P < 0.05 compared with SA+Saline group

2) 學習 및 記憶에 미치는 影響

1) 과지검사

水中迷路裝置를 통하여 도피대까지 오르는 時間을 每日 4회씩 6日間 測定한 結果 SA+ 六味群에서 2, 3, 4 및 5日에서 有意性(P< 0.05)있는 差異를 나타내었다. (Table 4)

2) 기억검사

Sham群은 26.10%로 나타난데 비하여, SA +saline群은 14.40%로 현저하게(P<0.01) 감소하였으나, SA+六味群에서는 21.91%로 有意性(P<0.05)있는 증가를 나타내었다.(Table 5)

Table 4. Effect of Aquisition test of Water Maze.

group	No. of animal	1 day (sec)	2 day (sec)	3 day (sec)	4 day (sec)	5 day (sec)	6 day (sec)
Sham	6	119.0	84.9	69.5	57.0	40.8	29.8
SA+saline	7	167.0	33.5	135.2	114.5	95.8	85.4
SA+YM	5	131.3	69.6 [#]	65.6 [#]	49.5 [#]	44.5 [#]	40.9

Sham : Untreated group.

SA+saline : 192 Saporin injection group.

SA+YM : Injection of 192 Saporin 192 with YM treatment

: P < 0.05, compared with SA+Saline group

Table 5. Effect of Learning Retention test of Water Maze.

group	No. of animal	Time spent in platform(%)
Sham	6	26.01
SA+saline	7	14.40 ^{**}
SA+YM	5	21.91 [#]

Sham : Untreated group.

SA+saline : 192 Saporin injection group.

SA+YM : Injection of 192 Saporin with YM treatment

** : P < 0.01, Compared with Sham group

: P < 0.05, Compared with SA+Saline group

3) 細胞保護效果

行動實驗을 끝낸 후 動物을 麻酔시킨 다음 腦를 藥物을 통하여 固定시킨후에 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 Hippocampus 및 Medial septum의 ChAT (Cholineacetyltransferase) cell의 數와 Hippocampus의 AChE(Acetylcholinesterase) cell의 數를 測定하였다.

① Medial septum에서의 ChAT의 發顯

Sham群에서 50.85개로 나타났고, SA+saline群에서는 31.00개로 현저한(P,0.01) 감소를 보

인데 비하여, SA+六味群에서는 35.6개로 有意性(P<0.05)있는 증가를 나타내었다.(Table 6)

② Hippocampus에서의 ChAT의 發顯

Hippocampus에서는 各部位에 따라 CA1, CA2, CA3로 나누어 ChAT cell의 數를 測定하였다. CA1, CA2, CA3 部位에서 Sham群에서는 平均이 各各 48.30, 36.08, 52.57개이었으며, SA+saline群에서는 各各 37.57, 44.02, 40.71개 이었으며, SA+六味群에서는 各各 41.90, 41.60, 42.16개로 나타나 有意性은 없었다.(Table 7)

Table 6. ChAT at medial septum.

group	No. of animal	Number of cells
Sham	6	50.85
SA+saline	7	31.00**
SA+YM	5	35.60 ^{a)}

Sham : Untreated group.

SA+saline : 192 Saporin injection group.

SA+YM : Injection of 192 Saporin with YM treatment

① : p < 0.05, compared with SA+Saline group (Student's T-test)

** : P < 0.01, compared with Sham group

Table 7. ChAT at Hippocampus.

group	No. of animal	Number of cells		
		CA1	CA2	CA3
Sham	6	48.30	46.08	52.57
SA+saline	7	37.57**	44.02	40.71**
SA+YM	5	41.90	41.06	42.16

Sham : Untreated group.

SA+saline : 192 Saporin injection group.

SA+YM : Injection of 192 Saporin with YM treatment

** : P < 0.01, compared with Sham group

Table 8. AChE at Hippocampus.

group	No. of animal	Number of cells		
		CA1	CA2	CA3
Sham	6	13.15	19.30	21.32
SA+saline	7	8.74*	13.30*	17.31
SA+YM	5	7.13	9.47	13.60

Sham : Untreated group.

SA+saline : 192 Saporin injection group.

SA+YM : Injection of 192 Saporin with YM treatment

* : P < 0.05, compared with Sham group

③ Hippocampus에서의 AChE의 發顯

CA1, CA2, CA3部位에서 Sham群에서는 각각 13.15, 19.30 및 21.32개이었으며, SA+saline群에서는 각각 8.74, 13.30 및 17.31개이었으며, SA+六味群에서는 각각 7.13, 9.47 및 13.16개로 나타나 有意性은 없었다.(Table 8)

다고 할 수 있다³⁾.

成長 또는 發育狀態가 正常標準値에 못 미치는 경우를 成長障礙에 속한다고 하는데 대개 年齡과 性別에 따른 體重의 3백분위수 이하의 경우를 말한다. 成長障礙라는 用語는 1933년 Holt와 McIntoch에 의해 처음 使用되었다²⁹⁾. 보통의 경우 3백분위수가 基準이 되기도 하지만 5백분위수까지 成長障礙를 評價하기도 한다³⁰⁾. 現實으로 지금까지 사용되고 있는 小兒成長의 基準表가 1985년 만들어진 것을 勘案하여 10백분위수까지 成長治療의 대상으로 하고 있는 경우도 있다³⁰⁾. 成長障礙를 診斷하는 方法은 1년 동안의 成長速度를 基準으로 하는 方法이 있다. 成長의 速度는 性別과 年齡에 따라 다르나 대개 出生後 1년까지는 18-25cm, 1歲-2歲사이에는 10-13cm자라며, 2歲-思春期前에는 1년에 적어도 5-6cm는 자라야 한다. 그러므로 보통 1년에 '4cm'미만의 成長速度로 자라는 어린이를 成長障礙兒로 分類한다³⁰⁾.

IV. 考 察

小兒는 純陽之體로서 成長機能이 旺盛하므로 成長과 發育이 빠른 特徵이 있으며 身體적으로 臟腑肌肉이 形成되었다고는 하나 아직 그 作用이 軟弱하고 특히 精神 心理的 作用이 完備되지 못하여 心身이 아울러 發育 成長過程에 있다고 할 수 있다^{1,2)}.

成長이란 年齡의 增加에 따라 身體를 이루고 있는 臟器의 무게 및 크기가 增加하는 일련의 過程을 이르며 身長, 體重 등을 測定함으로써 그 指標를 삼을 수 있고 遺傳과 環境의 複雜한 相互作用에 의해 이루어지고 있

成長障礙는 原因에 따라 두가지로 大別할 수 있다. 즉, 일반적으로 成長障礙의 原因은 骨格系의 內因的 缺陷과 外因的 因子에 의한 缺陷으로 나눌 수 있으며 內因的인 缺陷

으로 발생하는 小人症을 一次性 成長障礙라고 하며 外因인 環境인 요소가 原因이 되는 것을 二次的 成長障礙라고 한다. 一次的인 成長障礙는 또 3가지로 細分된다. 첫째는 遺傳的인 問題로 Turner's syndrome, Down's syndrome 등이 있고 둘째는 骨格의 異形成症으로 軟骨無形成症, 骨形成不全症 등이 여기에 속한다. 셋째는 Russell silver's syndrome, Cornelia de Lange 등과 같은 矮小發育症도 역시 遺傳的인 原因으로 생기는 疾患에 속한다. 二次的인 成長障礙란 外部의 環境的 因子에 의하여 발생하는 小人症으로 特徵은 成長障礙가 後天的으로 發生하고 原因的 疾患이 矯正되면 成長障礙가 回復될 수 있다. 病的原因이 아닌 경우가 80%이며 크게 出生前 타입과 出生後 타입으로 나눌 수 있다. 出生前 타입의 경우에는 세가지로 分類가 되는데 첫째는 母體의 營養障礙이고 둘째는 母體의 高血壓, 吸煙, 胎兒 Alcohol症候群 등 母體의 疾患으로 인한 것이며 셋째는 癩疾의 治療에 사용하는 藥物이나 바이러스 등의 感染을 治療하기 위해 使用하는 몇몇 藥物들을 服用하였을 때 出生時 低體重이 되어 成長障礙에 큰 原因이 될 수 있다³¹⁾.

出生後 타입으로는 첫째 不適切한 칼로리의 供給과 不適切한 授乳方法과 離乳食의 不適合이 가장 큰 原因이 된다. 둘째, 愛情缺乏(혹은 母性剝脫), 셋째 嘔吐, 吸收障礙, 寄生蟲, 泄瀉 등의 消化器系疾患과 青色症을 同伴하는 心臟疾患, 心不全, 酸血症, 拘攣病 등과 腎臟疾患, 飲食과 비타민의 吸收를 妨害하는 肝炎과 같은 肝臟疾患, Cystic Fibrosis, 심한 喘息과 같은 反復的인 肺疾患 등이 있다³¹⁾.

成長에 대한 研究 중 최근들어 호르몬에

대한 研究가 활발히 進行되고 있는데 身體와 骨格系의 成長에 顯著한 影響을 미치는 호르몬으로는 成長호르몬, 甲狀腺호르몬, 副腎皮質호르몬, 性호르몬, 인슐린과 여러 種類의 펩티드양 成長因子들이 있다^{31,32)}. 成長은 外部的으로 적절한 營養供給과 内部的으로는 호르몬의 複合作用에 의하여 이루어지고 있는데 이런 外部的, 内部的 作用機展 중 한가지라도 異常이 생기면 正常的인 成長은 期待할 수가 없다^{33,34)}.

成長診斷에 必要한 檢査에 있어서 가장 重要한 것은 '骨年齡'인데 Left hand and wrist의 X-線을 찍어서 骨年齡의 遲延有無를 觀察할 수 있다³⁰⁾.

成長을 韓醫學的으로 解釋해보면 小兒는 '純陽之體' 또는 '少陽之體'라고 하여 어린 陽으로 봄에 땅에서 솟아나는 旺盛한 生長力을 나타낸 것으로 生長이 迅速하게 이루어진다는 것을 意味하며 이런 小兒는 生長發育이 迅速하고 生氣蓬勃하여 '小兒 陽常有餘 陰常不足'이라고 表現하기도 했는데 이는 營養供給을 받아야 成熟한다는 뜻으로 보아지며 生氣蓬勃은 體格, 知能, 臟腑機能이 完全하고 成熟된 方向으로 發達한다는 것을 말한다¹⁾. 즉, 陽常有餘는 生氣旺盛을 意味하고 陰常不足은 生長은 迅速하나 生長을 보조할 수 있는 物質的 基礎가 相對的으로 不足한 것을 意味하는 것이다^{10,35)}.

成長障礙에 대하여는 解顛, 五軟, 五遲, 疳症, 胎怯, 胎瘦, 胎弱 등으로 言及하고 있으며^{7,8)} 先天的인 要因과 後天的인 要因으로 나누어 파악할 수 있는데 先天的인 要因은 腎에 있으며 '腎藏精, 主骨, 生髓, 腦爲髓之海'에 根本을 두고 있고 '脾胃後天紙本'이라 하여 後天的인 要因은 脾에 있으며 '脾主肌肉, 主四肢, 氣血生化之原'에 根本을 두고 있

다⁹⁾. 先天에 있어서 '所以肥瘦長短, 大小妍媸 皆肖父母也'라고 한 것은 小兒의 成長이 父母에게서 물려받은 遺傳의인 要素가 있음을 설명한 것이다³⁶⁾. 先後天의 要因이 모두 充實하면 成長發育이 良好하고 先天不足, 後天失調하면 成長發育이 障礙를 받아 體重, 身長, 齒牙發生, 動作, 知能 등 여러 방면에 影響을 미치게 된다⁹⁾. 先天의인 要因인 腎은 西洋醫學에서 말하는 內分泌와 類似하며, 특히 腦下垂體와 副腎皮質, 腦下垂體와 性腺間의 關係와 密接한 聯關이 있는 것으로 생각된다. 後天의인 要因인 脾는 腸, 胃, 肝, 脾臟, 脾臟 등 消火器係의 機能을 統括하는 概念으로서 營養物質의 吸收經路라고 理解할 수 있다³⁷⁾.

成長障礙의 治法에 있어서는 補益法, 活血祛瘀法, 溫裏祛寒法, 消積導滯法, 解表法等을 原因에 따라 使用하고 있다^{9,10)}.

最近 競爭化되고 있는 社會與件속에서 成長에 대한 關心뿐만아니라 人間이 지니고 있는 高次元의인 精神活動중 學習力과 記憶力의 增大에 대한 關心이 그 어느 때보다 增加되고 있는 實情이다¹²⁾. 學習과 記憶은 人間의 融通의인 行動이 內在하여 있는 過程으로서 學習이란 練習이나 經驗에 의한 比較的 連續的인 修行의 增加 또는 變化가 일어나는 것이고¹³⁾, 記憶이란 學習에 의해 얻어진 知識과 經驗을 保管, 記錄해 두었다가 필요한 때에 意識世界로 꺼내어 使用하는 能力을 말한다. 記憶에 대한 研究는 記憶過程과 記憶構造에 관한 것으로 크게 나눌 수 있다. 記憶過程은 記憶에 정보를 넣기 위해 행하는 精神活動들과 나중에 그 정보를 사용하는 活動들이 主要領域이며 記憶하는 行爲는 論理的으로 다른 세가지 過程 즉 獲得, 把持, 引出들에 依存하는데 이 세가지 過程들은 略號

化, 貯藏, 回想이라고 부르기도 한다³⁸⁾. 記憶構造에 대한 研究에서는 記憶過程의 產物로서 情報貯藏의 形態와 性質에 關心을 集中시키고 記憶貯藏의 독특한 構造的 特徵에 따라 感覺記憶, 短期記憶, 長期記憶으로 구분한다³⁹⁾. 記憶의 過程에 있어서 略號化는 神經體系에 作用하는 物理的 對象인 外部刺戟을 記憶이 받아들일 수 있는 符號나 表象의 種類로 情報를 轉換시키는 過程이고, 貯藏은 符號화된 情報가 時間이 經過되어도 남아있는 過程이며, 回想은 필요할 때 情報가 記憶으로부터 回復되게하는 過程이다⁴⁰⁾. 記憶構造에 있어서 感覺記憶은 記憶의 '待機室'로서 用量이 대단히 制限的이며 視覺, 聽覺, 觸覺 등의 感覺經路와 聯關되어 外部世界로부터 感覺情報를 받아 상당히 完全하고 正確하게 保維하는 것으로 대개 1-2초 동안 持續되며 이전의 情報가 새로운 情報에 의하여 代置되지 않으면 感覺정보는 대단히 빠르게 흐려진다⁴¹⁾.

短期記憶이란 用量이 5-9項目, 持續時間이 최대 30초 이내인 限定的 記憶으로서 略號化되어 貯藏되기전까지이며, 現在 우리 意識內에서 暫定的으로 活動的인 記憶을 意味하고, 이 短期記憶이 長期記憶으로 되기 위해서는 反復, 修行, 練習 등을 통하여 저장되는 過程이 필요하다⁴²⁾. 長期記憶이란 現在의 意識속에는 없지만 어딘가에 貯藏되어 있고, 想起 可能的인 記憶으로서 高度로 組織化되어 있으며 記憶用量의 範圍가 크고 持續時間역시 매우 길다⁴³⁾. 短期記憶과 長期記憶의 神經學的 機展은 아직 確實히 밝혀지지 않았으나, 短期記憶은 시냅스의 一時的이고 可逆的인 神經化學的 變化에 의한 反面, 記憶을 거대한 知識體系로 본다면 그 중에서 극히 一部分만이 意識속에서 瞬間적으로 能動的

인 활동을 하고 나머지 상태는 受動的 狀態에 머물러 있는데, 短期記憶은 活動하는 能動的인 部分에, 長期記憶은 受動的인 部分에 해당한다⁴⁴⁾.

記憶에 관계되는 腦構造는 海馬, 誘導體, 特定部位의 시상핵 등 變演界와 상행망상체이며 記憶과 腦의 特定部位의 聯關性에 대한 實驗研究에서 어떠한 單一記憶도 腦의 여러 부분에서 貯藏될 수 있으며 어떤 한 부분을 除外하면 記憶을 減少시킬 수는 있어도 지워버릴 수는 없다⁴¹⁾.

認知過程에 대한 韓醫學的 概念에 대하여서는 <靈樞 本神篇¹⁵⁾>에 '所以任物者 爲之心, 心有所憶者 爲之意, 意之所存者 爲之志' 라고 하여 表現하였다. '心'은 '物'을 '任'한다고 하였는데, 任은 負擔, 支配 등의 意味로 外部刺戟을 接收, 分析하는 場所가 됨을 뜻한다⁴⁵⁾. 意는 心이 憶하는 바라 하였는데 憶은 追憶, 回憶이라 하여 記憶, 意識을 뜻하며, 事物에 대한 保持, 回憶, 再生過程을 말한다⁴⁶⁾. '志'는 '意'가 '存'하는 바라 하였는데 存은 '專意而不移' '久存' 등의 意味로 意의 상태가 오래 지속되는 것이다^{7,47)}. 즉, 志는 意識과 經驗을 記錄하는 것이다 하여 心意志를 記憶의 過程으로 記述하고 있다. 이를 心理學의 記憶過程과 비교해보면 心은 外部刺戟을 받아들이는 感覺記憶으로 意는 意識에서 活動하는 短期記憶으로 志는 現在 意識속에는 없지만 想起possible한 長期記憶으로 볼 수 있다⁴⁸⁾.

記憶을 주관하는 臟腑는 心脾腎으로서 世臟이 藏하는 各各의 記憶作用에 대해 <難經 本義>에서는 '心藏神, 脾藏意與智, 腎藏精與志'라 하여 心이 精神意識思惟活動인 神을 主宰하여 總括하였으며 記憶에 該當하는 概念인 意 智와 志의 活動을 각각 脾腎에

歸屬시켰다⁴⁹⁾. 心은 人間의 모든 精神活動을 主管하며 精神活動을 發現하기 위한 基本要素인 魂魄의 往來가 心으로 統合되어 外部環境의 刺戟을 感受하므로 心에서 藏하는 神의 活動에 의해 任物로 表現되는 感覺과 知覺의 過程이 생겨나고, 記憶의 過程을 통하여 思惟에 바로 연결된다. 脾는 後天之本으로 脾가 飲食物을 消化시켜 營養을 供給함에 의해 生命活動이 영위되어 資生한 精神機能의 意요, 곧 意識이며 이러한 意識에서 認識作用이 發生하여 自己的 意思를 갖게 된다. 心有所憶을 일러 意라고 하였으니, 心火가 脾土를 生하므로 意는 脾에서 藏하고 脾主守中하므로 능히 記憶하며 主運用함으로 능히 思慮한다. 腎은 精을 生하여 五臟之本이 되며 靜은 髓를 生하여 百海之主가 되는데 精髓가 充足하면 技巧가 出하며 志는 用으로 志字는 古代의 誌字이며 이는 記憶을 말하는 것이고, 事物이 이로서 不忘하는 것은 記性에 의한 것이니 어디에 記憶이 되는가 하면 腎經이므로 무릇 腎生精하며 化하여 髓가 되니 腦中에 藏해진다고 하였다⁵⁰⁾.

小兒의 發達不振이나 學習能力의 低下는 精損, 血虛, 火, 痰이 主要原因이라 하였고 治法에 있어서는 滋陰補腎을 主로 한다고 하였다¹⁷⁾. 六味地黃湯의 경우 臨床에서 諸般腎疾患, 膀胱疾患, 神經衰弱, 腰痛, 糖尿病, 高血壓, 耳鳴, 齒痛, 盜汗, 不食症, 樵衰羸弱 등에 包括적으로 應用되어 왔으며¹⁸⁻²⁰⁾ 이 方劑에 대한 實驗的 研究로는 李²¹⁾는 記憶의 前段階인 學習의 效果를 增進시켰을, 金²²⁾은 抗癌劑 및 放射線效果에 대한 副作用이 있음을, 郭²³⁾은 糖尿白鼠의 血糖 및 血清變化에 效果가 있음을, 李²⁴⁾는 輸送스트레스를 준 家鼠의 血液內에서 RBC, Hemoglobin 增加 및 Lymphocyte의 減少를 鈍化시키는

效能이 있음을, 李²⁵⁾는 腦組織의 生化學的 變化에 미치는 影響을 조사하여 腦組織의 老化改善에 效果가 있음을, 金²⁶⁾은 Rat의 成長 및 血清 總cholesterol 含量에 미치는 影響에 대해 研究 報告하였다.

六味地黃湯을 構成하고 있는 藥物에 대해 各各의 效能을 살펴보면 熟地黃은 滋陰補腎, 生精, 生血하고, 山茱萸는 溫補肝腎, 逐風, 瀉精秘氣하며, 山藥은 清肺脾虛熱, 補脾固精하고, 牡丹皮는 涼血退蒸清熱, 瀉肝腎之火, 君相伏火하고, 白茯苓은 滲脾中之濕, 通腎交心하고, 澤瀉는 瀉膀胱水邪, 聰耳目, 肝腎寒燥不偏으로 兼補氣血한다고 하였다.

그 외 枸杞子는 滋腎養血明目, 除消渴, 強筋骨, 補精氣하고 遠志는 去痰強志, 開心神竅痰, 通塞하고 石菖蒲는 宣竅發散, 通心神竅通塞, 治 耳病하고 鹿茸은 大補眞陽, 養血益陽, 益氣強志, 生精, 補髓, 強筋健骨하여 一切 虛損, 眩暈에 使用한다고 하였다(18,19).

方劑藥物을 利用한 成長促進에 대한 研究를 살펴보면 裴²⁷⁾는 成長丹이 흰쥐의 成長호르몬 分泌를 促進시키는 效能이 있음을, 金²⁶⁾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를 살펴보면 李²¹⁾는 六味地黃湯이 記憶을 向上시키는 效能이 있다고 報告하였으며 禹²⁸⁾는 調胃升清湯이 學習 및 記憶을 增進시키는 效能이 있음을 報告하였다,

本 實驗에서는 六味地黃湯加味方이 成長과 學習 및 記憶에 미치는 影響을 觀察하고자 水中迷路裝置를 使用하여 흰쥐를 一次的으로 學習시키고 二次的으로 學習에 대한 記憶檢査를 實施하면서 體重 및 꼬리길이를 매번 測定하면서 마지막에 實驗動物을 灌流시킨 후 뼈의 길이를 測定하고 腦細胞 變化를

觀察하였다.

水中迷路는 動物의 空間學習과 記憶을 檢査하기 위해 使用되는데 空間 情報 以外의 단서들을 統制하기 쉬운 長點이 있었다.

이는 주로 長期記憶 能力을 測定하는 課題로서 動物의 周邊에 있는 단서들을 使用하여 記憶하는 能力, 즉 空間關聯記憶 (spatial reference memory)을 測定하는 것으로 이는 사람들에게 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하는 것이다.

몸무게에 미치는 影響을 調査한 結果 行動檢査前後 흰쥐의 몸무게의 平均値가 Sham群의 경우 行動檢査(Behavioral Test)前은 339.50g, 行動檢査後는 295.17g이었고, SA+saline群의 경우 行動檢査前은 355.00 g, 行動檢査後는 318.00 g이었으며, SA+六味群에서는 行動檢査前은 358.00 g, 行動檢査後는 337.00 g으로서 SA+六味群에서 有意性이 있는 것으로 나타났다. 뼈의 成長에 미치는 影響에 대해 調査하기 위해 흰쥐의 大腿骨頭로부터 大腿骨下端內緣의 길이를 測定한 結果 平均値가 Sham群은 29.8mm, SA+saline群은 29.1mm이었으며, SA+六味群에서는 30.3mm로서 SA+六味群에서 有意性이 있는 것으로 나타났다. 꼬리의 成長에 미치는 影響에 대해 調査하기 위해 行動檢査前後 흰쥐의 꼬리 길이의 平均値는 Sham群은 行動檢査前은 16.08 mm, 行動檢査後는 17.22 mm 이었고, SA+saline群은 行動檢査前은 16.03 mm, 行動檢査後는 17.02 mm이었으며, SA+六味群에서는 行動檢査前은 16.14 mm, 行動檢査後는 17.86 mm로서 SA+六味群에서 各各 有意性이 있는 것으로 나타났다. 記憶 및 學習에 미치는 影響에 대해 把持檢査(Aquisition test

of Water Maze)를實施하기 위해水中迷路裝置를 통하여 도피대까지 오르는 시간을 매일 4회씩 6日間測定한結果 4회試圖한平均時間은 SA+saline群이 가장 시간이 오래 걸렸으며, SA+六味群에서는 2, 3, 4, 5일에有意性있는差異가 나타났다. 記憶檢査(Retention Test of Water Maze)에 있어서水中迷路裝置를四分圓으로 나누고 도피대를除去한 후 60秒間自由水泳을實施하고 이를 비다오카메라로 녹화하여 도피대가 있었던 곳에 머무는 시간의 %를測定하였다. Sham群은 26.10%이었고, SA+saline群은 14.40%이었으며, SA+六味群은 21.91%로서 SA+六味群에서有意性이 있는 것으로 나타났다. 細胞保護效果를檢査하기 위하여行動實驗을 끝낸 후動物을 痲醉시킨후 腦를藥物을 통하여固定시킨후에 腦組織을 꺼낸 후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 Hippocampus 및 Medial septum의 AChT(Cholineacetyltransferase) cell의數와 Hippocampus의 AChE(Acetylcholinesterase) cell의數를測定하였다. Medial septum에서의 ChAT cell의數는 Sham群이平均 50.85개, SA+saline群이 31.00개, SA+六味群이 35.6개로서 個別比較한結果 SA+六味群에서有意性이 있었다. Hippocampus에서는 각部位에 따라 CA1, CA2, CA3로 나누어 ChAT cell의數를測定한結果 CA1, CA2, CA3部位에서 Sham群에서는平均이 각각 48.30, 36.08, 52.57개이었으며, SA+saline群에서는 각각 37.57, 44.02, 40.71개이었으며, SA+六味群에서는 각각 41.90, 41.60, 42.16개였다. CA1에서 SA+六味群에서 SA+Saline群에 비해增加하였으나有意性은 없었다. Hippocampus에서는 각部位에 따라

CA1, CA2, CA3로 나누어 AchE cell의數를測定한結果 CA1, CA2, CA3部位에서 Sham群에서는平均이 각각 13.15, 19.30, 21.32개이었으며, SA+saline群에서는 각각 8.74, 13.30, 17.31개이었으며, SA+六味群에서는 각각 7.13, 9.47, 13.16개로서有意性은 없었다.

以上の實驗結果로 보아 六味地黃湯加味方이 成長과 學習 및 記憶을 增進시키는效果를發揮하는 것으로 思料되며 本實驗에서는 學習 및 記憶增進에 대한效果보다는 成長에 特異한效果가 있는 것으로 나타났다.

此後에는 成長호르몬의 觀察도 함께 할 수 있었으면 더有意性이 있을 것으로 여겨지고 Alzheimer 病의 罹患狀態가 아닌 正常白鼠에서의 成長을測定한다면 더有意性이 있을 것으로 思料된다.

V. 結 論

六味地黃湯加味方이 成長과 學習 및 知能에 미치는 影響을 糾明하기 위하여 흰쥐의 體重, 뼈의 길이, 꼬리길이의 變化를測定함과 同時에 水中迷路를 使用하여 흰쥐를 一次的으로 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한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. SA+六味群에서 몸무게의 增加가 有意性있게 나타났다.
2. SA+六味群에서 뼈의 成長에 有意性이 있는 것으로 나타났다.
3. SA+六味群에서 꼬리의 成長에 有意性이 있는 것으로 나타났다.

4. 學習檢査에 있어서 SA+六味群에서 學習能力的 增加가 有意性있게 나타났다.
5. 記憶檢査에서 SA+六味群은 有意性이 있는 向上을 나타내었다.
6. Medial septum에서 ChAT細胞數가 有意性있게 增加하였다.
7. Hippocampus의 CA1에서 ChAT細胞數의 增加를 나타내었으나 有意성은 없었다.
8. Hoppocampus에서 AChE의 增加는 나타나지 않았다.

參攷文獻

1. 정규만. 동의소아과학. 서울:행림출판. 1985:34.
2. 우영중. 소아과 외래에서의 성장과 발달 이상의 진단, 소아과. 1996;39:612-24.
3. 홍창의. 소아과학. 서울:대한교과서(주). 1993:4-14.
4. 김덕희. 소아과학 개정6판, 서울:대한교과서(주). 1997:4-5,944-5.
5. 신재훈. 성장장애의 진단과 치료. 소아과. 1996;39:1201-9.
6. 김덕희. 성장지체증. 대한내분비학회지. 1996;11(4):369-376.
7. 허준. 동의보감. 서울:남산당. 1986:72,645-648,651-653.
8. 이동현. 성장장애아에 대한 임상적 고찰. 대한한방소아과학회 학술집담회 논문집. 1997:12-25.
9. 왕백악. 중의약과학. 북경:인민위생출판사. 1983:34-35,176-184,570-588.
10. 채화리. 소아난병회춘신방. 북경:북경과학교출판사. 1993:1-12,61-98.
11. 이영식, 홍강의. 한글 독해력 장애아동에 관한 예비적 연구. 신경정신의학. 1985;24(1):103-110.
12. 함기선, 신문균, 최홍식. 신경생리학. 서울:현문사. 1997:263-268.
13. 이훈구. 학습심리학. 서울:탐구당. 1990:7.
14. 김영채. 학습심리학. 서울:박영사. 1991:518-533.
15. 마원대, 장은암. 황제내경소문영추합편. 대련:국풍출판사. 1986:57,58,464.
16. 국순호. 동의보감의 정기신에 대한 문헌적 고찰. 대전대학교 대학원. 1996.
17. 김기봉. 소아기억에 대한 한의학적 고찰. 대한한방소아과학회지 2000;14(2):169-182.
18. 박성수, 염태환. 현대한방강좌. 서울:행림출판. 1963:184-185.
19. 윤길영. 동의임상방제학. 서울:명보출판사. 1992:319-321.
20. 이상인. 방제학. 서울:영림사. 1999:298-300.
21. 이재희. 기억과 신과의 관련성에 대한 실험적 연구. 대한동의생리학회지. 1991;6(1):59-76.
22. 김동희. 항암제 및 방사선부작용에 대한 한방요법. 동의병리학회지. 1994;9(1):239-263.
23. 곽계호. 육미지황탕가산약이 Alloxan 당뇨백서의 혈당 및 혈청변화에 미치는 영향. 동의병리학회지. 1993;8(1):137-156.
24. 이준무. 육미지황탕과 팔미지황탕이 수송스트레스를 준 가토의 혈액상에 미치는 영향. 대한한의학회지. 1992;13(2):

- 117-123.
25. 이영구. 육미지황탕이 뇌조직의 생화학적 변화에 미치는 영향. 원광대학교 대학원. 1997.
 26. 김우현. 육미지황탕 투여가 Rat의 성장 및 혈청 총 cholesterol 함량에 미치는 영향. 경희한의대논문집. 1978;1:111-115.
 27. 배오성. 한약 '성장단'이 흰쥐의 성장호르몬분비축진에 미치는 효과. 한국본초학 연구회지. 1998;1(1):145-153.
 28. 우주영. 조위승청탕이 흰쥐의 방사형 미로학습과 기억에 미치는 영향. 대한동의생리학회지. 1993;8(3):155-171.
 29. 임영탁. 영유아성장장애에 관한 임상적 고찰. 소아과. 1987;30(3):123-127.
 30. 신재훈. 성장장애의 진단과 치료. 소아과. 1996;39(9):36-42.
 31. 최영길. 내분비학. 서울:의학출판사. 1964: 601-625.
 32. 김덕희. 왜소증의 진단 및 치료. 소아과. 1993;36(4):596-598.
 33. 신재훈. 성장학은 새로운 개척분야. 소아과. 1992;35(11):1473-1480.
 34. 이상주. 소아과개요. 서울:현문사. 1991: 16-20.
 35. 홍원식. 정교황제내경소문. 서울:동양의학연구원출판부. 1985:11,23,24,34,36,39.
 36. 만전. 유과발휘대전. 태북:문광도서공사, 1977:24.
 37. 김완희. 장부변증논치. 서울:성보사. 1985: 201-245,281-304.
 38. 김유진, 임성문, 이봉건. 심리학개론. 서울:형설출판사. 1991:119-124.
 39. 박창호. 현대심리학입문. 서울:정민사. 1996:153-187,223-259.
 40. 홍대식. 심리학개론. 서울:박영사. 1991: 291-376.
 41. 장동환, 김영채, 손정락. 심리학입문. 서울:박영사. 1994:214-265,272-314.
 42. 권성만. 심리학개론. 서울:박영사. 1996: 106-155.
 43. 윤홍섭. 의학심리학. 서울:성원사, 1986: 292-296,301.
 44. 김만호, 전범석. 생쥐에서 운동학습과 소녀의 연관성 및 C-Fos유전자발현에 관한 연구. 대한신경과학회지. 1994;12(3):518-526.
 45. 광명중의함수대학. 황제내경강해상권. 광명:광명일보출판사. 1986:245.
 46. 유연지. 중의학기초개론. 북경:중의고적출판사. 1984:16,99.
 47. 왕구사. 난경집주. 대만:중화서국. 1985: 187.
 48. 이충열. 동의학에서의 인지과정에 관한 고찰. 동의생리학회지. 1990;5(1):163-169.
 49. 활수. 난경본의. 대남:세일서국인행. 1972: 80-81.
 50. 채육선. 중국의학회해. 의경정의(상). 서울:성보사. 1978:32.