

# 생쥐에서 치자시탕(梔子豉湯)의 항스트레스 효과에 대한 연구

정세인\*, 김재효<sup>†</sup>, 이고은<sup>‡</sup>, 유영수\*<sup>§</sup>, 강형원\*

원광대학교 한의과대학 한방신경정신과교실\*, 원광대학교 경혈학교실<sup>†</sup>, 국립재활원 한방재활의학과<sup>‡</sup>,  
원광대학교 한국 전통의학연구소<sup>§</sup>

## A Study of the Anti-Stress Effects of Chijasitang in Mice

Se-In Jung\*, Jae-Hyo Kim<sup>†</sup>, Go-Eun Lee<sup>‡</sup>, Yeoung-Su Lyu\*<sup>§</sup>, Hyung Won Kang\*

\*Department of Neuropsychiatry, College of Korean Medicine, Wonkwang University, <sup>†</sup>Department of Meridian & Acupoint, College of Korean Medicine, Wonkwang University, <sup>‡</sup>Department of Oriental Rehabilitative Medicine, Korean National Rehabilitation Center, <sup>§</sup>Research Center of Korean Traditional Medicine, Wonkwang University

Received: August 25, 2017  
Revised: September 12, 2017  
Accepted: September 15, 2017

**Objectives:** Chijasitang (CJST) has been prescribed for patients with anxiety disorder, and is believed to treat insomnia. The present study was carried out to investigate whether Fructus Gardeniae, Fermented Semen Sojae Preparatum and CJST have beneficial effects on treating anti-stress.

**Methods:** The mice were divided into the following groups: normal, control, positive control, and experimental. Then, the experimental groups were further divided into the Fructus Gardeniae group (FG), the Fermented Semen Sojae Preparatum group (FS), the Chijasitang water extract group (CJSTW), and the Chijasitang 30% ethanol extract group (CJSTE). In the positive control group, a single dose of imipramine (500  $\mu$ g/g) was applied to the mice. In the experimental groups, each single dose of FG, FS, CJSTW and CJSTE (50  $\mu$ g/g) was applied to the mice. After one hour, the mice in all groups except the normal group were exposed to immobilization stress. Their body weights, phagocytosis, nitric oxide in macrophage, corticosterone, and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) were observed.

**Results:** Fructus Gardeniae, Fermented Semen Sojae Preparatum and Chijasitang prevented weight loss and suppressed the decrease of phagocytosis in the mice after their exposure to immobilization-stress. Although they did not influence the amount of NO, they suppressed the increment of ACTH and corticosterone in the immobilization-stressed mice.

**Conclusions:** According to the results of this study, they suggest that Fructus Gardeniae, Fermented Semen Sojae Preparatum and Chi-Ja-Si-Tang all have some anti-stress effects.

**Key Words:** Fructus Gardeniae, Fermented Semen Sojae Preparatum, Chijasitang (*zhī-zǐ-chī-tāng*), Anti-stress, Phagocytosis, ACTH, Corticosterone.

**Correspondence to**  
Hyung Won Kang  
Department of Neuropsychiatry of  
Korean Medicine, Wonkwang  
University Sanbon Hospital, 321  
Sanbon-ro, Gunpo 15865, Korea.  
Tel: +82-31-390-2762  
Fax: +82-31-390-2319  
E-mail: dskhw@wku.ac.kr

## I. 서론

스트레스는 우리가 위협적이거나 도전적이라고 평가하는 스트레스원이라고 부르는 특정사건을 지각하고 그 사건을 반응하는 과정이다<sup>1)</sup>. 개인의 항상성은 끊임없이 stressor라 불리는 극심한 내적 혹은 외적 장애에 의해 위협을 받고 있으며, 시상하부-뇌하수체-부신축(HPA 축)과 교감신경계의 적절한 활성화를 통해 항상성을 복원하여 생존을 증진시킨다<sup>2)</sup>. 스트레스를 받을 때, 부신축은 cortisol 분비를 높여 말초현상과 중추신경계 반응을 나타내고, 림프구가 감소하며 항체 생산이 감소하여 면역기능에 장애가 생긴다<sup>3)</sup>. 또한 스트레스는 그 자체로 우울뿐만 아니라 불면, 불안 등의 신경정신과 질환<sup>4)</sup> 그리고 고혈압, 심장병 등의 성인병에도 영향을 준다<sup>5)</sup>.

한의학에서는 스트레스 인자에 대해 《영추(靈樞)·구문편(口問編)》<sup>6)</sup>에서는 기후(氣候), 정동(情動), 음식(飲食), 기거(起居) 등으로, 《삼인방(三因方)》<sup>7)</sup>에서는 외인(外因), 내인(內因), 불내외인(不內外因)으로 인식하여 이로 인한 기(氣)의 변화가 칠기(七氣), 구기(九氣), 기울(氣鬱), 기역(氣逆) 등의 질병을 유발한다고 하였으며 이는 현대의 우울, 불안, 불면 등의 신경정신과 질환과 맥락을 같이 한다<sup>8)</sup>. 특히 우울증은 《경악전서(景岳全書)》<sup>9)</sup>에서 울증의 일부인 노울(怒鬱), 사울(思鬱), 우울(憂鬱)과 같은 정서지울(情志之鬱)로 언급하여 정서적 스트레스와 연관성을 포괄적으로 논하였다.

역학조사에 따르면 전체 정신장애의 평생 유병률이 29%로 나타나는데 이 중 주요우울장애는 5.6%를 보이며 매년 유병률이 증가하고 있으나, 우리나라는 우울증 환자에 대한 부정적인 편견으로 치료시기를 놓치는 경우가 많고<sup>10)</sup> 오심과 구토 및 성기능 장애 등의 부작용으로 치료를 중단하게 되는 사례가 많으므로<sup>11)</sup> 한약처방과 같은 약물 개발이 지속적으로 필요하다.

이에 치자시탕(梔子豉湯)이 《상한론(傷寒論)》<sup>12)</sup>에 ‘허번부득면(虛煩不得眠), 심중오뇌(心中懊惱), 흉중질(胸中窒), 심중결통(心中結痛)’의 효능으로 최초로 기재되었고, 《동의보감(東醫寶鑑)》<sup>13)</sup>에서 심울불서(心鬱不舒)로 오뇌(懊惱)하는 자에게 처방되었던 점에 착안하여 치자시탕(梔子豉湯)의 항스트레스 효과에 주목하였으며, 최근 중국에서 치자시탕(梔子豉湯)의 심신증과 우울증 등의 스트레스 질환

에 대한 치료 사례가 보고<sup>14)</sup>되고 있어 향후 항스트레스제로서의 응용 가능성을 규명하고자 한다.

치자시탕(梔子豉湯)을 조성하는 개별약재 연구 동향을 보면 치자(梔子)는 corticotropin releasing factor (CRF), c-Fos 및 tyrosine hydroxylase (TH)의 발현을 억제 시키며<sup>15)</sup>, 지골피(地骨皮)와 합제하여 HPA 축 시스템과 Catecholamine 시스템의 경로를 통해 항우울 효과<sup>16)</sup>를 나타냈다고 보고되었다. 향시(香豉)는 항산화와 생리활성 효과 등<sup>17,18)</sup>이 알려져 있다. 치자시탕(梔子豉湯)의 실험적 연구로 만성치열(Chronic anal fissure) 환자의 불안증 치험례<sup>19)</sup>가 있었으나, 항스트레스 모델에서의 구체적인 연구는 미비한 실정이다.

이에 저자는 치자(梔子), 향시(香豉), 치자시탕(梔子豉湯)의 열수추출물, 치자시탕(梔子豉湯)의 30% 에탄올추출물을 구속스트레스를 부여한 생쥐에 투여하고 삼환계 항우울제인 이미프라민을 투여한 약물대조군과 비교하여 체중의 변화, 대식세포의 식세포작용(phagocytosis)과 산화질소(NO) 함량의 변화, 혈중의 부신피질자극호르몬(ACTH)과 corticosterone 함량의 변화를 관찰하여 치자(梔子), 향시(香豉), 치자시탕(梔子豉湯)의 항스트레스 효과에 대한 의미 있는 지점을 얻었기에 보고하는 바이다.

## II. 실험재료 및 방법

### 1. 실험 재료

#### 1) 실험동물

실험에서 5주령의 ICR 생쥐(수컷, 나라바이오텍)를 사용하였다. 5주령의 총 120마리에 대해 육안적으로 검사한 후, 시험 동물실에서 7일 이상 순화하며 일반증상을 관찰한 후에 약물 투여 개시 시점에서는 7주령(116마리)를 실험에 사용하였다.

#### 2) 시약 및 기기

시약으로는 인산완충액(PBS LB204, Sigma), 배양액 RPMI-1640 10% FBS, HBSS 10% FBS, LPS,  $\gamma$ -IFN, Griess 시약, Rabbit anti-mouse iNOS IgG 항체, 인산완충액(0.02% Tween 20) 세척액, mouse anti rabbit IgG conjugated HPR 항체, DAB 발색액, ACTH ELISA kit 등 표준

화된 일반 시약을 사용하였다. 실험기기로는 ELISA reader, Vib ratome, CO<sub>2</sub> incubator 등을 사용하였다.

### 3) 실험약물

(1) 실험에 사용된 약재는 치자(梔子, 옴니허브, 전라남도 완도산)과 전통적 제조 기법으로 제조된 향시(香豉, 바른한 약국)를 사용하였다. 치자시탕(梔子豉湯)의 구성은 龍野<sup>20)</sup>의 처방에 의거하여 치자(梔子) 20 g과 향시(香豉) 100 g으로 실험을 진행하였다. 비교 약물은 삼환계 항우울제인 이미프라민(환인제약(주))을 사용하였고, 정제 형태로 상온에 보관하였다.

#### (2) 약물 조제

치자(梔子) 200 g, 향시(香豉) 200 g, 치자시탕(梔子豉湯, 열수추출) 240 g, 치자시탕(梔子豉湯, 30% 에탄올추출용) 240 g을 취하여, 다음과 같은 제조공정을 거쳐 치자(梔子) 건조엑스 8.3 g, 향시(香豉) 건조엑스 3.3 g, 치자시탕(梔子豉湯, 열수추출) 건조엑스 3.0 g, 치자시탕(梔子豉湯, 30% 에탄올추출) 건조엑스 9.8 g을 획득하여, 실험 전 상온에 보관하였다.

① 치자(梔子) 200 g, 향시(香豉) 200 g, 치자시탕(梔子豉湯) 열수추출용 240 g (치자 40 g, 향시 200 g), 치자시탕(梔子豉湯) 30%에탄올추출용 240 g (치자 40 g, 향시 200 g)을 정선하여 각각 추출기에 넣은 다음

② 치자(梔子) 200 g에 정제수 2.6 L, 향시(香豉) 200 g에 정제수 2.6 L, 치자시탕(梔子豉湯, 열수추출)에 정제수 2.8 L, 치자시탕(梔子豉湯, 30% 에탄올추출)에 30% 에탄올 2.8 L를 넣고

③ 95~100°C에서 치자(梔子)는 2시간 40분, 향시(香豉)는 40분 가온추출하며, 치자시탕(梔子豉湯, 열수추출)과 치자시탕(梔子豉湯, 30% 에탄올추출)은 치자(梔子)를 먼저 2시간 달인 후 향시(香豉)를 넣고 40분을 더 달여서 총 2시간 40분을 가온추출한 후

④ 25 μm필터를 사용하여 여과하고 여액을 농축기를 이용하여 50~60°C에서 감압 농축한다.

⑤ 한약 잔존물에 ②~④ 과정을 1회 반복하여 농축액을 각각 합한다.

⑥ 합한 농축액을 건조기에 넣고 60°C 이하에서 건조한다.

⑦ 건조물을 분쇄기를 이용하여 분쇄하여 분말화 한다.

⑧ 건조엑스 치자(梔子) 8.3 g, 향시(香豉) 3.3 g, 치자시

탕(梔子豉湯, 열수추출물) 3.0 g, 치자시탕(梔子豉湯, 30% 에탄올추출물) 9.8 g을 얻는다(수득률 치자 4.15%, 향시 1.65%, 치자시탕 열수추출 약 1.25%, 치자시탕 30% 에탄올추출 4.08%).

## 2. 연구방법

### 1) 시험군의 구성

반복적인 스트레스를 주는 실험에서는, 5마리 생쥐를 한 군으로 하여, 정상군(NOR), 대조군(CON), 양성대조군(PC), 실험군으로 나누었다. 실험군은 치자 투여군(FG), 향시 투여군(FS), 치자시탕 열수추출물군(CJSTW), 치자시탕 30% 에탄올추출물군(CJSTE)으로 나누었다. 이상의 7개의 실험군을 구성하여 1일 1회 실험 방법에 따라 5일까지 약물을 투여하였다. 시간별 스트레스를 주는 실험군에서는 동일하게 7개의 실험군으로 분류하고 군마다 총 9마리로 실험을 진행하였으며, 꼬리매달기실험은 정상군을 제외한 6개의 실험군에서 각 3마리로 진행하였다.

### 2) 약물 투여 및 구속 스트레스 부여

NOR군과 CON군에는 아무것도 투여하지 않고, PC군에는 이미프라민을 증류수에 100 mg/ml로 희석하여 생쥐 체중 1 g 당 500 μg을 투여하고, FG군, FS군, CJSTW군, CJSTE군에는 각각 10 mg/ml로 희석하여 체중 1 g당 50 μg을 증류수에 희석하여 5일 동안 매일 동일한 시간대에 약물을 경구 투여 하였다. NOR군을 제외한 모든 군에 약물 투여 1시간 후에 플라스틱 원통형 케이스(직경 2 cm, 높이 10 cm)에 넣어 구속 스트레스를 주었다.

(1) 체중, 대식세포의 대식능 및 산화질소(NO)함량 PC, FG, FS, CJHSE군에 각각에 해당하는 약물을 투여하였다. 약물 투여 한 시간 후부터 CON, PC, FG, FS, CJHSE, CJHSE군은 2시간 동안 구속스트레스를 가하고, 이튿날 동일 시간대에 또 다시 동일한 방법으로 약물을 투여하고 한 시간 후에 2시간 구속스트레스를 가하는 방법으로 총 5일간 진행 후에 CON, NOR군과 함께 대식세포를 적출한다.

#### (2) 혈중 ACTH와 corticosterone 함량 실험

구속스트레스 후 검사를 위한 채혈 과정에서 발생하는 스트레스가 혈중 호르몬 함량에 영향을 미치므로, 동일한

생쥐를 이용해서 180분 동안 스트레스를 가하면서 15분에 채혈, 60분에 채혈, 180분에 채혈하는 방법을 사용하지 않고, 구속 시간별로 다른 생쥐를 사용하여 실험함으로써 실험에 보다 정확도를 기하였다. ACTH함량은 일간변동이 심하고 오전에 높은 수치를 나타내므로 모두 오전 9시를 기준으로 하여 같은 날 같은 시간대에 약물을 투여하였다.

PC, FG, FS, CJH5W, CJH5E군에 각각에 해당하는 약물을 투여하였다. 그리고 약물 투여 1시간 후부터 3개의 각기 다른 장소에서 CON군과 함께 각 15분, 60분, 180분 동안 구속스트레스를 가하였고, 안정화시킨 후에 NOR군과 함께 채혈하였다.

### 3) 관찰 및 검사 항목

측정 factor는 체중, 대식세포의 식세포작용, 대식세포의 NO함량, ACTH함량, corticosterone 함량 등이다.

#### (1) 면역기능 회복 측정 실험

##### ① 체중

개체 간 체중변화를 알아보기 위해 매일 약물 투여 전 체중을 측정하여 5일간 체중변화를 관찰하였다.

##### ② 대식세포의 식세포작용

5일간의 약물투여 및 스트레스 자극을 가한 후 생쥐를 이산화탄소 마취한 후 생쥐의 복부의 외피를 절개한 후 주사기(10 ml, 18 G)를 이용하여 10 ml의 인산완충액(PBS LB204, Sigma)를 보강 내로 주사하였다. 1분 동안 복부를 마사지 하여 보강 내의 대식세포가 잘 혼합될 수 있도록 한 후 다시 주사기를 이용하여 대식세포 인산완충액 혼탁액을 추출하였다.

RPMI-1640 (LM011, WelGENE) 10%FBS (090450, WISENT Icn.) 배양액으로 2회 세척 후 배양접시에서 도포하여 배양기(5% CO<sub>2</sub>, 37°C) 2시간 동안 배양하여 바닥에 붙지 않은 부유세포를 제거하고, 붙어있는 세포를 모아 HBSS (LB003, WelGENE) 10% FBS에 2×10<sup>6</sup> cells/ml이 되도록 세포를 분유시킨다. 37°C 항온수조에서 30분 동안 안정화 시킨 후 고열 사멸 시킨 효모세포를 40×10<sup>6</sup> cells/ml이 되도록 세포 혼탁액에 넣어준다. 모든 그룹의 대식세포를 동일하게 처리 후 60분간 항온수조 내에서 반응시킨 후 효모세포 수를 혈구계산기(hemocytometer)로 측정하여 식세포작용을 측정한다.

##### ③ 대식세포내의 NO함량

위와 동일하게 부유세포를 제거한 대식세포를 24 well 배양접시의 2개의 well에 2×10<sup>6</sup>개의 세포를 넣어주고 1개의 well에는 LPS (L4391, Sigma) 1 ug/ml와  $\gamma$ -IFN (IF005, Millipore) 25 units/ml를 첨가하여 24시간 배양하였다. 배양액 100 ul와 Griess (G4410, Sigma) 시액 100 ul를 혼합하여 96 well plate에 넣고 37°C에서 10분간 방치한 후 570 nm의 파장으로 측정하여 LPS와  $\gamma$ -IFN로 NO를 활성화시킨 그룹과 그렇지 않은 그룹을 비교하여 각 그룹간의 차이를 확인하였다.

#### (2) 스트레스 호르몬 회복 측정

##### ① 약물 투여 및 구속 스트레스 부여

NOR군과 CON군에는 아무것도 투여하지 않고, PC군에는 이미프라민을 증류수에 100 mg/ml로 희석하여 생쥐 체중 1 g 당 500  $\mu$ g을 투여하고, FG군, FS군, CJSTW군, CJSTE군에는 각각 10 mg/ml로 희석하여 체중 1 g당 50  $\mu$ g을 증류수에 희석하여 동일 시간대에 약물을 경구 투여하였다. 1시간 동안 안정화 시킨 후에 각 그룹마다 각 15분, 60분 그리고 180분 동안 상기의 구속 스트레스를 가하였다. 그 후에 혈액채취로 인한 스트레스의 변수를 제어하기 위하여 엔토발(펜토바르비탈나트륨)을 이용하여 마취 후 혈액을 채취하였다.

##### ② ACTH 함량

먼저 혈액을 채취하여 iced EDTA 시험관에 담아 -70°C에서 보관하며 사용 전까지 안정화 시켰다. ACTH 측정은 혈청 100 ul를 ACTH ELISA kit (AC018T, Calbiotech)를 이용하여 혈액내의 ACTH양을 측정하였다. 결과 값은 ELISA reader (VERSAMAX, Molecular Devices)를 이용하여 판독하였다.

##### ③ Corticosterone 함량

혈청을 원심 분리하여 혈청만을 모은 후에 수거한 혈청 0.3 ml을 0.7 ml의 증류수와 혼합하여 준비한다. Chloroform 10 ml을 넣고 15초간 격렬하게 진탕한 후 2,500 rpm에서 5분간 원심분리 후 상층액 제거한다. 1 ml의 0.1 N NaOH로 세척한 후 원심분리 하여 상층액 제거하고, Chloroform 9 ml에 형광시액(황산: 50% 에탄올=2.4:1)을 3 ml 넣고 15초간 격렬하게 진탕하여 원심분리 후 Chloroform 층을 제거한 형광시액 층을 2시간 동안 발색시켜 470~520 nm 파장으로 정량하였다.

### 3. 통계학적 분석

각 측정치는 R program (3.3.2)을 이용하여 평균±표준 편차를 구하였고, 모든 변수는 군 간의 유의한 차이를 보기 위하여 일원배치 분산분석을 사용하였으며, 사후 검정으로 Bonferroni를 사용하였다. 또한 체중은 반복측정분산분석을 추가로 분석하였다. 통계적 유의수준인 p값은 0.05미만 으로 하였다.

## III. 결과

### 1. 체중

5일 동안 매일 약물 투여 전에 생쥐의 체중을 측정하여 반복적 스트레스에 대한 체중변화를 확인하였다(Table 1). 5일차의 체중 변화로 NOR, CON, PC, FG, FS, CJSTW, CJSTE군으로 모든 군에서 NOR군에 비해 유의하게 낮은 체중을 나타내었다(p<0.01). 또한 1일차와 5일차의 체중 변화에 있어서 NOR군의 체중만이 증가 하였고, 나머지 모든 군의 체중이 감소하였다. 그 중 FS군과 CJSTW군에서 CON

군에 비해 유의하게 적은 체중 감소를 보였고(p<0.01), FG, FS, CJSTW, CJSTE군 PC에 비해 유의하게 적은 체중 감소를 보였다(p<0.01).

### 2. 대식세포의 식세포작용

5일간 약물 투여 및 2시간의 구속 스트레스를 반복적으로 가한 후 효모세포에 복강에서 추출한 대식세포를 반응시키고 남은 효모세포수를 측정하여 식세포작용을 확인하였다(Table 2). 효모세포수의 측정결과 CJSTE, FS, CJSTW, PC, FG군 순으로 낮은 값을 나타내었으며, 모든 군에서 CON군보다 낮은 수치를 나타내었다. 그 중 FS군과 CJSTE군에서 NOR군과 유사한 수치를 나타내었으며, CJSTE군은 NOR군에 비해 유의하게 낮은 수치를 나타냈다(p<0.05).

### 3. 대식세포내의 NO함량

NO의 함량을 측정한 결과(Table 3), 모든 군에서 CON군보다 높은 값을 나타내었으며, CJSTW, FG, PC, FS, CJSTE군의 순으로 증가 하였으나 유의성 있는 값을 보이지 않았다. PC, FS, CJSTE군에서 NOR군 보다 높은 값을 나타

**Table 1.** Individual Data of the Body Weights of Mice before Administering Drugs for Five Days (g)

Group	1 day	2 days	3 days	4 days	5 days
NOR	31.09±0.77	31.70±0.57	31.88±0.30	32.48±0.34	32.83±0.58
CON	30.32±0.18	30.21±0.15	30.08±0.79	29.89±0.45	29.89**±0.46
PC	30.07±0.82	30.2±1.19	29.24±0.57	28.64±0.67	28.50**±0.76
FG	30.72±1.27	30.16±1.25	29.85±1.17	29.78±1.37	30.1*±1.27
FS	29.49±1.41	29.174±1.11	28.87±1.15	29.03±1.02	29.26**±0.88
CJHSW	29.81±0.83	29.53±0.96	29.31±1.28	29.88±1.17	29.60**±1.14
CJHSE	30.84±0.79	30.69±0.87	30.49±0.76	30.35±0.81	29.99**±0.75

All data represent the means±standard deviation of 5 mice. \*\*Denote the significant difference from NOR group at p<0.01.

**Table 2.** Individual Data of the Number of the Rest of the Dead Yeast Cells after Immobilization Stress 2 Hours a Day for 5 Days (× 10<sup>6</sup> cell/ml)

Group	The rest of the dead yeast cells (mean±SD)	Phagocytosis effect (%) (mean±SD)
NOR	24±2.18	40±5.45
CON	28.25±2.46	29.38±6.14
PC	26.1±3.63	34.75±9.09
FG	28.05±4.73	29.88±11.82
FS	24.35±3.14	39.13±7.84
CJHSW	25.7±2.03	35.75±5.07
CJHSE	23.95±1.56*	40.13±3.89*

All data represent the means±standard deviation of 5 mice. \*Denote the significant difference from NOR group at p<0.05.

**Table 3.** Individual Data of Production of NO after Immobilization Stress 2 Hours a Day for 5 Days (μm)

Group	Production of NO in macrophage without LPS + γ-IFN (Mean±SD)	Production of NO in macrophage with LPS + γ-IFN (Mean±SD)	The increment of NO after LPS + γ-IFN (Mean±SD)
NOR	5.31±0.33	12.34±0.58	7.03±0.78
CON	6.18±0.64	12.83±0.32	6.65±0.81
PC	5.72±0.21	12.79±0.45	7.08±0.32
FG	5.95±0.24	12.83±0.20	6.89±0.36
FS	5.72±0.38	13.08±0.74	7.36±0.86
CJHSW	6.18±0.64	13.01±0.73	6.83±0.54
CJHSE	6.94±1.48	14.92±1.92	7.98±1.22

All data represent the means±standard deviation of 5 mice.

내었지만 통계학적 유의성은 없었다.

#### 4. ACTH 함량

ACTH의 함량을 확인한 결과(Table 4), 15분대에서는 NOR군에 비해 CON, PC, FG, CJSTE군에서 유의하게 낮았으며(p<0.01), CON군에 비해 PC군에서 유의하게 낮았다(p<0.01). 60분대에서는 NOR군에 비해 CON, PC, FG, CJSTW, CJSTE군에서 유의하게 낮았으며(p<0.01), CON군에 비해 PC, FG, FS, CJSTW, CJSTE군에서 유의하게 낮았다(p<0.01). 180분대에서는 NOR군에 비해 CON, PC, FG, FS, CJSTW, CJSTE군에서 유의하게 낮았으며(p<0.01), CON군에 비해 PC, FS, CJSTW, CJSTE군에서 유의하게 낮았다(p<0.01).

#### 5. Corticosterone 함량

각 시간대별 corticosterone의 함량을 확인한 결과(Table 5), 15분대에서는 NOR군에 비해 CJSTW, CJSTE군에서 유의하게 낮았으며(p<0.01), CON군에 비해 FG, CJSTW, CJSTE군에서 유의하게 낮았고(p<0.01), PC군에 비해 CJSTW, CJSTE군에서 유의하게 낮았다(p<0.01).

60분대에서는 NOR군에 비해 FG군이 유의하게 낮았으며(p<0.05), CON군과 PC군에 비해 FG, FS, CJSTW, CJSTE군이 낮았으나 유의한 값은 아니었다. 180분대에서는 CJSTE군이 NOR, CON, PC군에 비해 유의하게 낮았다(p<0.05, p<0.01, p<0.01).

### IV. 고찰

치자시탕(梔子豉湯)은 일명 치자두시탕<sup>9)</sup>이라고도 하며, 《상한론(傷寒論)》<sup>13)</sup>에 처음 기재된 이후에 많은 의가들이 ‘허번부득면(虛煩不得眠), 흉중질(胸中窒), 심중결통(心中結痛), 심중오뇌(心中懊惱)’의 증후에 응용하여 왔다.

조문의 주치(主治)를 살펴보면 ‘불면증인 허번부득면(虛煩不得眠) 뿐 아니라 가슴이 형용할 수 없을 정도로 답답하여 기분이 나쁘고 개운치 않은 상태인 심중오뇌(心中懊惱), 가슴이 막히는 듯한 흉중질(胸中窒), 쥐어짜듯이 아픈 심중결통(心中結痛) 등<sup>21)</sup>은 모두 우울, 불안, 불면을 주 증상으로 하는 스트레스 질환에서 자주 나타나는 증후들이다.

치자(梔子)는 서초과(西草科, 꼭두서니과, Rubiaceae)에 속한 상록관목인 치자나무(Gardenia jasminoides Ellis) 및 동속 식물의 성숙한 과실이며, 약명(藥名)은 FRUCTUS GARDENIAE이고, 성미(性味)는 고(苦), 한(寒), 무독(無毒)이며, 귀경(歸經)은 심(心), 폐(肺), 위(胃), 삼초(三焦)로 사화제번(瀉火除煩), 청열리습(淸熱利濕), 량양혈지혈(涼血止血)한다<sup>22,23)</sup>. 치자(梔子)의 실험적 연구로는 한국산 치자 엑스 및 Geniposide의 약물성 간장해에 대한 보호효과<sup>24)</sup>, 치자(梔子) 추출물 및 성분에 대한 부종억제 효과<sup>25)</sup>, 치자(梔子)가 신장의 Natriuretic Peptide 계에 미치는 영향<sup>26)</sup>, 치자(梔子)가 강제\_수영\_부하\_실험에서 CRF, c-Fos와 TH에 미치는 영향<sup>15)</sup>, 지골피(地骨皮)와 치자(梔子)합제가 강제수영 부하실험에서 HPA 축과 Catecholamine 시스템에 미치는 영향<sup>16)</sup> 등이 보고되었다.

향시(香豉)는 《상한론(傷寒論)》에서는 향시(香豉)로,

**Table 4.** Individual Data of the Amount of ACTH According to the Time Course of Immobilization Stress ( $\mu\text{g/ml}$ )

Group	15 mins	60 mins	180 mins
NOR	24.69±0.78	70.18±1.36	67.19±1.23
CON	14.03±1.34**	55.01±3.40**	43.15±0.88**
PC	3.36±0.38***#	15.28±1.03***#	8.87±4.2***#
FG	11.31±0.25**	26.89±0.26***#	46.89±1.09**
FS	76.81±2.83***#	18.27±0.62#	23.89±0.24***#
CJHSW	30.12±0.14#	37.08±0.91***#	23.14±0.53***#
CJHSE	16.94±1.45*	25.28±0.34***#	28.36±0.82***#

The data of increment represent the means±standard deviation of 3 mice. \*Denote the significant difference from NOR group at p<0.05. \*\*Denote the significant difference from NOR group at p<0.01. \*\*\*Denote the significant difference from NOR group at p<0.001. #Denote the significant difference from CON group at p<0.01.

**Table 5.** The Amount of Corticosterone According to the Time of Immobilization Stress ( $\mu\text{g/ml}$ )

Group	15 mins	60 mins	180 mins
NOR	42.69±10.71	24.14±5.56	18.05±2.34
CON	67.18±6.04*	45.62±10.96	28.49±4.86
PC	67.10±8.14*	41.79±30.15	29.79±3.05
FG	55.59±3.73*	21.01±1.20*	24.60±1.11
FS	71.33±12.16**	26.95±4.93	25.10±5.95
CJHSW	28.32±4.26***#††	31.68±3.40	23.36±0.93
CJHSE	13.62±2.47***#††	29.39±4.31	14.55±1.16***#††

The data of increment represent the means±standard deviation of 3 mice. \*Denote the significant difference from NOR group at p<0.05. \*\*Denote the significant difference from NOR group at p<0.01. \*\*\*Denote the significant difference from CON group at p<0.01. #Denote the significant difference from CON group at p<0.01. †Denote the significant difference from PC group at p<0.01.

《본초강목(本草綱目)》에서는 담시(淡豉)로, 《본초휘론(本草彙論)》에서는 담두시(淡豆豉)로 명명<sup>27)</sup>하였는데 본 연구에서는 《상한론(傷寒論)》의 처방구성을 바탕으로 실험을 진행하였기 때문에 향시(香豉)로 표기하였다. 콩과의 식물인 대두 *Glycine max* (L.) Merr.의 종자를 썬서 발효시켜 가공한 것으로 성미(性味)는 한(寒), 고(苦), 무독(無毒)하며, 귀경(歸經)은 폐(肺), 위(胃)로 소산해울(疏散解鬱), 선울제번(宣鬱除煩)의 효능을 가진다<sup>27)</sup>. 담두시의 약명(藥名)은 SEMEN SOJAE PREPARATUM으로, 향시(香豉)의 제조법과 차이가 있어 본 연구에서는 Fermented SEMEN SOJAE PREPARATUM라 기재하였다.

치자시탕(梔子豉湯)의 문헌연구로 《상한론(傷寒論)》의 치자시탕(梔子豉湯)類에 관한 연구<sup>28)</sup>에서는 치자시탕류(梔子豉湯類)는 허버부득면(虛煩不得眠), 심중오뇌(心中懊惱), 기와불안(起臥不安), 신열(身熱) 등이 공통증상으로 나타났으며, 증상에 따라 감초(甘草), 생강(生薑), 건강(乾薑), 후박(厚朴), 지실(枳實)을 추가하여 治하며, 《동의보감(東醫寶鑑)》에 수록된 치자시탕가미방(梔子豉湯加味方) 분석<sup>29)</sup>에서는 치자(梔子)와 두시(豆豉)가 같이 쓰인 방제는 모두 내부의 울열(鬱熱)이 병증의 바탕이 되어 있다는 것을 보고하였다.

이와 같은 연구 결과를 바탕으로 치자(梔子), 향시(香豉), 치자시탕(梔子豉湯)이 항스트레스 약물로서 유의미하다고 판단하여, 향후 항스트레스 제제로의 응용 가능성에 대해 규명하고자 한다.

스트레스와 우울은 氣의 변화와 밀접한 관계가 있다. 《영추(靈樞)·본신편(本神篇)》<sup>6)</sup>에서 “우추자(愁憂者), 기폐색이불행(氣閉塞而不行)”이라 하였고, 《소문(素問)·본병론(本病論)》<sup>30)</sup>에서 “인우수사려즉상심(人憂愁思慮即傷心)” “인혹에노(人或悲怒), 기역상이불하(氣逆上而不下), 즉상간야(即傷肝也)”라고 하여 정서적 스트레스와 기(氣)의 변화에 대하여 다루었다. 《삼인방(三因方)》<sup>7)</sup>에서는 육음사기(六淫邪氣)에 의한 외인(外因), 칠정(七情)에 의한 내인(內因)과 음식(飲食), 방실(房室), 질박금도(跌撲金刀)에 의한 불내외인(不內外因)이 기(氣)의 변화를 일으킨다고 하였으며, 《비위론(脾胃論)》에서는 “기자(氣者) 정신지근체야(精神之根蒂也)”라 하여 사유 및 의식 활동을 의미하는 신(神)이 기(氣)를 근본으로 한다고 하였다. 기(氣)의 병증은 감정의 변화나 한열(寒熱)의 차(差) 등이 일종의 스트레스 인자로서

작용하는 데에 대한 생체의 반응, 특히 자율신경계의 긴장과 이완에서 오는 제증후(諸證候)를 다룬다. 기증(氣證)은 스트레스 반응, 호흡의 이상, 승강실상(升降失常)으로 나누는데, 이 중 정신적 자극 또는 한열(寒熱) 등에서 받는 스트레스에 의한 증후는 칠기(七氣), 구기(九氣), 중기(中氣), 기통(氣痛), 기울(氣鬱), 기역(氣逆)으로 나눈다<sup>8)</sup>.

근래까지의 항스트레스 효과에 대한 의미 있는 한의학적인 연구로, 이<sup>31)</sup>는 대황(大黃), 황련(黃連), 대황황련사심탕(大黃黃連瀉心湯)이 구속스트레스에 의해 증가하는 corticosterone 함량을 억제하고, 감소되는 면역능을 회복시켜 스트레스 환경으로부터 회복시키는 작용이 있는 것으로 보고하였다. 또한, 유 등<sup>32)</sup>은 구속스트레스에서 죽어 투여군의 우울행동이 유의하게 감소하였고, 솔기핵내 5-HT 함량이 상승하는 양상을 보였으며, HPA 축 활성화에 의한 부신 비대가 억제되는 효과를 보였다고 하였다.

서양의학에서의 스트레스는 인체 시스템을 과부하 된 상태로 점점 악화시킴에 따라 전체를 붕괴시키는 내외의 위협을 뜻한다. 스트레스를 받으면 대응전략과 방어기제가 동원되어 정신적·감정적·신체적 반응이 나타나는데, 특히 스트레스와 신체기능과의 관계를 보면 자율신경계에서는 Catecholamine 분비가 증가해 교감신경계를 활성화하여 혈압상승, 빈맥, 어지럼, 불안, 발한, 근긴장 등을 초래하며, 내분비계에서 corticosteroid 분비를 촉진하고, 면역계에서는 lymphocyte mitogen response와 natural killer cell의 활동을 감소시키며 면역글로불린 생성을 억제 시킨다<sup>33)</sup>.

우울증과 불면의 밀접한 관계에 대한 여러 보고<sup>34,35)</sup>와 현재까지 정리된 연구결과를 토대로 불면에 대응하는 치자시탕(梔子豉湯)이 항스트레스 효과 뿐 아니라 항우울 효과가 있을 것으로 판단하여 본 연구를 계획하였으며, 체중의 변화, 대식세포의 식세포작용과 NO함량의 변화, 혈중 ACTH 함량과 corticosterone 함량의 변화 등을 측정하여 연구를 진행하였다. 또한 1950년대 후반 이후 처방되어 왔으며, 임상적으로 우울증 환자들의 65%에서 효과를 나타내는<sup>36)</sup> 삼환계 항우울제이자 항스트레스 약물인 이미프라민을 약물 대조군으로 하여 임상적인 효용성을 검토하였다.

구속, 소음, 그리고 추위 스트레스 중 직접적인 신체적 통증을 유발하지 않으므로 현대인들이 자주 노출되는 정신적 스트레스와 유사한 정서적 스트레스 모델<sup>37)</sup>인 구속스트레스를 본 연구에 적용하였다.

일반적으로 구속스트레스는 체중의 감소를 일으키므로<sup>38)</sup> 스트레스로 인한 체중감소에 미치는 영향을 알아보기 위해서, 5일간 매일 약물 투여 전에 체중을 체크하여, 구속스트레스로 인한 치자(梔子), 향시(香豉), 치자시탕(梔子豉湯) 열수추출물, 치자시탕(梔子豉湯) 30% 에탄올 추출물의 체중 변화량을 계산한 결과, 5일간의 체중 변화에 있어서 NOR군의 체중만이 증가하였고, 모든 군에서 NOR군에 비해 유의하게 낮은 체중을 나타내었다( $p < 0.01$ ). 그 중 FS와 CJSTW 군에서 CON군에 비해 유의하게 적은 체중 감소를 보였고( $p < 0.01$ ), FG, FS, CJSTW, CJSTE군은 PC군에 비해 유의하게 적은 체중 감소를 보였으므로( $p < 0.01$ ), 치자(梔子), 향시(香豉), 치자시탕(梔子豉湯)이 구속스트레스로 인한 체중의 감소를 억제함을 알 수 있다.

내분비계의 스트레스 반응 회로는 뇌의 시상하부를 시작점으로 하며 뇌하수체를 경유하여 부신피질에서 스트레스 호르몬을 유리시키는 스트레스 대응축(hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis: HPA 축)의 활성화가 대표적이고, 스트레스 대응축의 활성화는 시상하부, 뇌실방핵에서 부신피질자극호르몬 분비촉진호르몬(corticotropin-releasing factor, CRF)의 분비를 기점으로 시작된다. CRF가 뇌하수체에 도달하면서 뇌하수체 문맥계통으로 분비되어 부신피질자극호르몬(ACTH)의 합성과 분비를 촉진시킨다. ACTH는 부신피질로부터 스트레스 대응축 활성화의 최종산물인 당질 코르티코이드인 glucocorticoid와 corticosterone의 합성과 분비를 촉진시킨다<sup>39)</sup>.

스트레스에 의한 면역계의 변화 원인이 스트레스 시 분비되는 호르몬에 의하여 직접, 간접적으로 영향을 받는 것으로 보고되었고<sup>40)</sup>, 스트레스 시 분비되는 호르몬 중 특히 ACTH, substance P, somatostatin, vasoactive intestinal peptide (VIP) 같은 펩타이드 호르몬이나 glucocorticoid같은 호르몬의 수용체가 임파구에 존재하며, 임파구의 호르몬 수용체를 통하여 면역기능에 영향을 준다는 것이 알려져 있다<sup>41)</sup>.

개체방어와 면역조절 과정에 관여하는 임파계 내의 가장 큰 식세포인 대식세포(macrophage)는 식세포작용으로 침입한 유기체를 파괴하며, 항원을 T임파구나 B임파구에 전달하는 항원 제공 세포로 작용하고, 활성화된 대식세포로 여러 종류의 사이토카인을 분비하여 감염균과 종양세포를 치사시키는 주효세포로 작용한다<sup>42)</sup>. 대식세포 활성을 조절하는 시발신호로는 T 임파구에서 분비된  $\gamma$ -IFN 또는 염증

환경이 필요하며 촉발신호로는 LPS나 muramyl dipeptide 같은 박테리아 유래 물질의 자극이 필요하다<sup>43)</sup>.

NO는 3가지 주요한 NOS isoform인 neuronal NOS (nNOS), endothelial NOS (eNOS), inducible NOS (iNOS)에 의해 arginine으로부터 생성된다. nNOS와 eNOS는  $Ca^{2+}$ /calmodulin에 의해 조절되며 이들에 의해 소량 생성되는 NO는 혈관확장, 신경전달, 병원체에 대한 세포파괴 등과 같은 정상적인 생리 기능을 담당하지만, 대식세포에서 iNOS에 의해 과다 생성된 NO는 강력한 산화제로 작용하여 세포에 손상을 입히고 염증반응으로 만성질환에 관련하는 것으로 보고되었다<sup>44)</sup>.

따라서 치자(梔子), 향시(香豉), 치자시탕(梔子豉湯) 열수추출물, 치자시탕(梔子豉湯) 30% 에탄올 추출물이 스트레스로 인해 억제된 면역기능을 회복시킬 수 있는 지 확인하기 위해서 대식세포의 식세포작용과 NO 함량의 변화 실험을 진행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

5일간 약물 투여 및 2시간의 구속 스트레스를 반복적으로 가한 후 효모세포에 복강에서 추출한 대식세포를 반응시키고 남은 효모세포수를 측정하여 식세포작용을 확인하였다. 식세포작용은 CJSTE, FS, CJSTW, PC, FG군 순으로 높은 값을 나타내었으며, 모든 군에서 CON군보다 높은 수치를 나타내었다. 그 중 FS와 CJSTE군에서 NOR군과 유사한 수치를 나타내었으며, CJSTE군의 식세포작용은 NOR군에 비해 유의하게 높은 수치를 나타냈다( $p < 0.05$ ).

대식세포내의 NO 함량을 통해 치자(梔子), 향시(香豉), 치자시탕(梔子豉湯) 열수추출물, 치자시탕(梔子豉湯) 30% 에탄올 추출물의 항상성 조절을 통한 스트레스 환경에서의 회복능력을 알아보기 위해서, 복부 외피세포를 제거하여 추출한 대식세포에 LPS와  $\gamma$ -IFN를 첨가한 전후 NO함량의 차이를 검사하였다. NO 함량 변화를 측정된 결과 모든 군에서 CON군보다 높은 값을 나타내었으며, CJSTW, FG, PC, FS, CJSTE군 순으로 증가 하였으나 유의성 있는 값을 보이지 않았다. 다만, 비슷한 실험 모델인 이 등<sup>31)</sup>의 대황(大黃), 황련(黃連), 대황황련사심탕(大黃黃連瀉心湯)의 NO함량 변화를 봤을 때 CON군의 NO 함량 변화가  $5.67 \mu\text{m}$ 에서  $19.03 \mu\text{m}$ 으로 변화하여  $13.36 \mu\text{m}$ 만큼 증가한 것에 비해, 본 연구에서는 CON군의 NO함량 변화가  $6.18 \mu\text{m}$ 에서  $12.83 \mu\text{m}$ 로 변화하여  $6.65 \mu\text{m}$ 의 증가만 있었으므로 대조군의 NO함량 변화 차이로 실험군 결과의 해석이 달라



질 수 있는 점도 참고가 필요하다. 따라서 본 연구결과만으로 치자(梔子), 향시(香豉), 치자시탕(梔子豉湯)이 NO함량에 크게 영향을 주지 못했다고 단정하기는 힘들므로 향후에 보완 연구가 필요하다고 사료된다.

반복적인 스트레스에 노출될 경우 해마의 용적이 감소된다는 보고<sup>45)</sup>가 있으며, 해마는 기억과 학습에서의 역할 외에 스트레스에 의한 HPA 활성화에 가장 중요한 음성 되먹이기 기전(negative feedback mechanism)에 관여하는 부위로 알려져 있다<sup>46)</sup>. 이에 뇌의 해마체 치상회(Dentate Gyrus, DG) 부위에서 iNOS 발현 세포수를 계측하여 iNOS의 발현양을 확인하였는데, 개체수가 적어 유의한 통계 결과가 나오지 않아 실험결과에는 기재하지 않았지만 향후 연구에 참고할 수 있도록 결과를 보고한다. 5일간 약물 투여 및 2시간의 구속 스트레스를 반복적으로 가한 직후에 생쥐의 대뇌를 적출하여 Microtome을 이용하여 절편하고, Rabbit anti-mouse iNOS IgG (ab15323, abcam) 항체를 결합하여 발색했다. 해마체의 일정면적(가로 790  $\mu\text{m}$ , 세로 260  $\mu\text{m}$ )에서의 발현양 결과는 PC군(132)을 제외하고 NOR (14), FG (21), FS (49), CJHSW (15), CJHSE (82)군 모두 CON군(82)에 비하여 발현양이 적었으며, FG군과 CJHSW군은 뚜렷한 iNOS 발현양의 감소를 보였고 특히 CJHSW는 NOR군과 유사한 수준이었다. 이는 FG, FS, CJHSW, CJHSE가 구속스트레스 중 해마에서의 iNOS 생성을 억제함을 추측할 수 있다.

스트레스 시 HPA축에 의해 ACTH가 증가하여 연쇄적으로 corticosterone이 증가하나 corticosterone이 지속적으로 증가하면 음성되먹이기전에 의해 ACTH가 감소하여 corticosterone 증가속도를 억제하므로, ACTH 함량과 corticosterone 함량의 변화를 시간별로 실험하였다.

각기 다른 군에 15분, 60분 그리고 180분 동안 구속스트레스를 가한 후, 안정을 취하고 나서 생쥐의 혈액을 채취하여 혈청을 분리한 후, ACTH 함량을 측정하였다. 그 결과 FG, CJSTE군은 NOR군에 비해 15분, 60분, 180분대에서 모두 유의하게 낮았으며( $p < 0.01$ ), CJSTW군은 60분대와 180분대에서 NOR군과 CON군에 비해 유의하게 낮았고( $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ), FS군은 60분대에서는 CON군에 비해 유의하게 낮았으며( $p < 0.01$ ), 180분대에서는 NOR군과 CON군에 비해 유의하게 낮아( $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ), ACTH 함량 증가를 억제하는 효능을 확인하였다.

같은 방법으로 15분, 60분 그리고 180분 동안 구속스트레스를 가한 후에 혈액을 채취하여 혈청을 분리 후, corticosterone 함량을 측정하였다. 각 시간대별 corticosterone의 함량을 확인한 결과, 스트레스 초기인 15분대에서는 CJSTW, CJSTE군이 NOR군에 비해 유의하게 낮았으며( $p < 0.01$ ), 60분대에서는 NOR군에 비해 FG군만이 유의하게 낮았고( $p < 0.05$ ), 180분대에서는 CJSTE군이 NOR, CON, PC군에 비해 유의하게 낮아( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ) 치자시탕(梔子豉湯)의 corticosterone 함량 증가를 억제하는 효능을 확인하였다.

따라서 치자(梔子), 향시(香豉), 치자시탕(梔子豉湯) 열수추출물 및 치자시탕(梔子豉湯) 30% 에탄올추출물이 ACTH를 조절하며 또한 corticosterone을 낮추어 스트레스 회복능을 보인다는 것을 알 수 있다.

이상의 결과를 종합하여 보면, 구속스트레스 상황에서 치자(梔子), 향시(香豉), 치자시탕(梔子豉湯)군은 약물대조군에 비해 유의하게 적은 체중의 감소를 보였으며, 향시(香豉), 치자시탕(梔子豉湯) 열수추출물군은 대조군에 비해서도 유의하게 적은 체중 감소를 보였다. 또한 식세포작용은 모든 약물군에서 대조군보다 높은 수치를 나타냈으며, 특히 치자시탕(梔子豉湯) 30% 에탄올추출물군은 정상군에 비해 유의하게 높은 수치를 나타내어 식세포작용 저하의 억제에 유효한 결과를 보였다. 반면, 치자(梔子), 향시(香豉), 치자시탕(梔子豉湯)군은 NO의 함량에는 영향을 주지 못하였다. ACTH의 함량은 구속시간 15분에서 치자(梔子)군이 정상군에 비해 유의하게 낮았으며, 60분에서는 모든 약물군이 정상군과 대조군에 비해 유의하게 낮았고, 180분대에서는 향시(香豉), 치자시탕(梔子豉湯) 열수추출물, 치자시탕(梔子豉湯) 30% 에탄올추출물군이 정상군과 대조군에 비해 유의하게 낮아 ACTH 함량 증가를 억제하였다. corticosterone의 함량은 치자(梔子)군이 구속시간 15분과 60분에서 정상군에 비해 유의하게 낮았고, 치자시탕(梔子豉湯) 열수추출물군은 15분에서 정상군, 대조군, 약물대조군에 비해 유의하게 낮았으며, 치자시탕(梔子豉湯) 30% 에탄올추출물군은 60분을 제외한 모든 시간대에서 정상군, 대조군, 약물대조군에 비해 유의하게 낮아 corticosterone의 함량증가를 유의하게 억제하였다.

이처럼 치자(梔子), 향시(香豉), 치자시탕(梔子豉湯)은 스트레스 호르몬 조절에서 이미프라민과 유사한 효과를 나타

내면에서도 이미프라민에 비하여 체중과 식세포작용 감소를 억제해 면역력 유지에서 장점을 보이는 항스트레스 약물로서의 효과를 확인하였으며, 향후 용량에 대한 보완연구를 통해 항스트레스 제제화 등 임상적 활용을 위한 연구가 지속되어야 할 것이다.

## V. 결론

치자(梔子), 향시(香豉), 치자시탕(梔子豉湯)의 항스트레스 효과를 규명하기 위하여 생쥐에 각각 약물을 투여하고, 구속스트레스를 부여한 후에 체중의 변화, 복강 내 대식세포의 식세포작용과 산화질소(NO) 함량의 변화, 혈청 내 부신피질자극호르몬(ACTH)과 corticosterone 함량의 변화를 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 치자(梔子), 향시(香豉), 치자시탕(梔子豉湯)군은 약물 대조군에 비해 유의하게 적은 체중의 감소를 보였다. 식세포작용은 모든 군에서 대조군보다 높은 수치를 나타냈으며, 치자시탕(梔子豉湯) 30% 에탄올추출물군에서 정상군에 비해 유의하게 높은 식세포작용을 나타냈다. 모든 실험약물은 산화질소(NO)의 함량에 영향을 주지 못하였다.

2. 치자(梔子), 향시(香豉), 치자시탕(梔子豉湯)은 ACTH 과 corticosterone의 함량 증가를 유의하게 억제하였다. 특히 치자시탕(梔子豉湯) 30% 에탄올추출물은 정상군, 대조군, 약물대조군에 비해 corticosterone의 함량증가를 유의하게 억제하였다.

## REFERENCES

- David G. Myers. Psychology of Myers. Seoul:Sigma Press. 2012:354.
- Füchsl AM, Reber SO. Chronic Psychosocial Stress and Negative Feedback Inhibition. PLoS ONE. 2016;11(4):153-64.
- Min SK. The Newest Psychiatry. 5nd rev. ed. Seoul: Ilchokak. 2011:63, 65.
- Knuth BS, Cocco RA, Radtke VA, Medeiros JR, Oses JP, Wiener CD, Jansen K. Stress, depression, quality of life and salivary cortisol levels in community health agents. Acta Neuropsychiatrica. 2016;28(3):165-72.
- Sung HH, Song CS, Choi KM, Park CE. A Study on the Relationship between Obesity Factors and NK Cell Activity in White-Collar Females. Korean J Clin Lab Sci. 2016;48(3):196-201.
- Lee KW. Pyeonjuseokhae Hwangjenaegyong-Youngchu. Seoul:Yeokang. 2000:(1)317, (2)197.
- Chen L. Chewuze-Saminbang. Taipei:Daeyeonkugpoong. 1978;(2):6.
- The University of Korean Medicine Neuropsychiatry textbook Compilation Committee. Korean medical psychotherapy. 3nd rev. ed. Paju:Jipmoondang. 2016:191-9, 476.
- Zhang JB. Kyungakjeonsuh. Seoul:Jeongdam. 1999: (Sang)381-386, 1266, (Ha):23, 147.
- Cho MJ, Chang SM, Hahm BJ, Chung IW, Bae A, Lee YM, Ahn JH, Won SH, Son JW, Hong JP, Bae JN, Lee DW, Cho SJ, Park JI, Lee JY, Kim JY, Jeon HJ, Lee HW. Prevalence and Correlates of Major Mental Disorders among Korean Adults. Journal of The Korean Neuropsychiatric Association. 2009;48(3):143-52.
- Lee KK. Adverse Effect of Newer Antidepressant. Korean Journal of Psychosomatic Medicine. 2013;21(2):81-92.
- Chae IS. Sanghanlonyeokjeon. Seoul:Komoonsa. 2000: 70-2, 171.
- Heo Jun. Donguibogam. Seoul:Donguibogam. 2005: 1091, 1735.
- Yuan SL : The therapy centered Application of Chi-Ja-Si-Tang(zhī-zǐ-chī-tāng) on Mind-Body disease. Yunnan Zhongyi Zhongyao Zazhi. 2013;34(6):76-7.
- Park CH, Lee TH. Effects of Gardeniae Fructus on Corticotropin-Releasing Factor, c-fos and Tyrosine Hydroxylase in Forced Swimming Test. The Korean Journal of Oriental Medical Prescription. 2009;17(1): 163-73.
- Oh JJ, Lee TH. Effects of Mixture of Lycii Radicis Cortex and Gardeniae Fructus on the Change of HPA-Axis and Catecholamine System in the Forced Swimming Test. Herbal formula science. 2012;20(1):51-65.
- Cho EJ, Park HY, Kim HY. Increased antioxidative effects of Seolitae Chungkukjang added with green tea powders. Journal of agricultural science. 2012;39(1): 75-9.
- Kong HJ, Park HS, Shin SR, Hong JY, Yang KM. Analysis of Nutrition and Antioxidants of Yak-Kong Chungkukjang Powder Added Black Foods. Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition. 2013;42(11): 1727-35.
- Lee SI, Cho MS, Lee SJ, Jeong JK. A Case Study of Chronic Anal Fissure Treated With Chijasi-tang and Counseling. Herbal formula science. 2015;23(1):161-9.
- Tazuno KO. Hanbangibmun. Seoul:Gyechuk. 1999: (Sang)125.
- Oochuka TM. Reality of Chinese traditional treatment. Seoul:Haenglim. 1985:429.
- Shin MK. Clinical herbalogical book. Seoul:Yeonglimsa. 2000:373.
- Kim HC. Herbal medicine pharmacology. 1nd rev. ed. Seoul. Jipmoondang. 2001:125-7.

24. Kim GW, Chung MH. Protective Effects of geniposide and Extract of Korean Gardeniae Fructus. *The Korean Society of Pharmacognosy*. 1994;25(4):368-81.
25. Koo HJ, Park EH. Pharmacological Activities of Extract and Constituents from Gardenia jasminoides. *Journal of pharmaceutical sciences, Sookmyung Women's University*. 2004;21:1-8.
26. Cho JU, Choi SY, Kim KA, Keum KS, Lyu IS, Kim JU, Hwang WJ. Effects of water extract of gardenia on renal natriuretic peptide system. *The Journal of Traditional Korean Medicine*. 2004;14(1):101-18.
27. Sanghae Science Technology Publisher. *Unabridged Dictionary of Chinese medicine*. Seoul:Jeongdam. 1997: (2):871.
28. Han SY, Kim DH, Kim SH. Sanghanlon-The Study on Chijasitang Group. *Journal of the Institute Oriental Medicine*. 1999;7(2):385-97.
29. Jegal KH, Kim YW, Byun SH. Analysis of herbal formulation about a series of Chijasi-tang in Dongeuibogam. *Herbal formula science*. 2012;20(2):177-86.
30. Lee KW. *Pyeonjuseokhae Hwangjenaegyegyeong-Somun*. Seoul:Yeokang. 1999;(5):370.
31. Lee HG, Kim HY, Park HJ, Seo JH, Lyu YS, Kang HW. The effect of Da-Huang, Huang-Lian and Dahuanghuang-lianxiexin-tang(DHXT) on ability to recover from the stressful conditions in immobilization stressed ICR-mice. *The Korean Society of Oriental Neuropsychiatry*. 2011; 22(1):53-67.
32. Lyu YS, Park JM, Ko IS, Kang HW, Lyu YS. The Anxiolytic, Anti-Depressive Effects Using Bambusae Caulis in Taeniam Extract in Rat Chronic Immobilization Stress Model. *The Korean Society of Oriental Neuropsychiatry*. 2013;24(3):293-308.
33. Korean Neuropsychiatric Association. *Neuropsychiatry*. 5nd rev. ed. Seoul:joongang. 2005:138, 173, 291, 293, 522.
34. Sadler P, McLaren S, Klein B, Jenkins M and Harvey J. Cognitive behaviour therapy for older adults experiencing insomnia and depression in a community mental health setting. *Trials*. 2015;16:538-49.
35. Taylor DJ, Lichstein KL, Durrence HH, Reidel BW, Bush AJ. Epidemiology of insomnia, depression and anxiety. *Sleep*. 2005;28(11):1457-64.
36. Mark HB, Robert B. *The Merck manual*. 17nd rev. ed. Seoul:Hanuri. 2003:1643.
37. Reyes TM, Walker JR, DeCino C, Hogenesch JB, Sawchenko PE. Categorically distinct acute stressors elicit dissimilar transcriptional profiles in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *J Neurosci*. 2003;23(13):5607-16.
38. Marti O, Gavaldà A, Jolin T, Armario A. Effect of regularity of exposure to chronic immobilization stress on the circadian pattern of pituitary adrenal hormones, growth hormone and thyroid stimulating hormone in the adult male rat. *Psychoneuroendocrinology*. 1993;18(1):67-77.
39. Giordano R, Pellegrino M, Picu A. Neuroregulation of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis in humans. *Scientific World J*. 2006;6:1-11.
40. Stanford MR. Central noradrenergic neurones and stress. *Pharmacol Ther*. 1995;68:297-342.
41. Plaut M. Lymphocyte hormone receptors. *Ann Rev Immunol*. 1987;5:621-69.
42. Unanue ER. Antigen presenting function of the macrophage. *Ann Rev Immunol*. 1984;2:395.
43. Cohn ZA. The activation of mononuclear phagocytes. *J Immunol*. 1978;121:813-6.
44. El MA, Matsuyama H, Borgan MA. Thymoquinone suppress expression of inducible nitric oxide synthase in rat macrophages. *International Immunopharmacology*. 2002; 2:1603-11.
45. Arango C, Breier A, McMahon R, Carpenter WT Jr, Buchanan RW. The relationship of clozapine and haloperidol treatment response to prefrontal, hippocampal, and caudate brain volumes. *Am J Psychiatry*. 2003;160: 1421-7.
46. Jacobs BL, Praag H, Gage FH. Adult brain neurogenesis and psychiatry. *Mol Psychiatry*. 2000;5:262-9.

