

한약의 항우울 효과에 대한 국내 실험연구 고찰

한다영, 김상호, 정대규

대구한의대학교 한의과대학 신경정신과교실

A Review of the Korean Experimental Studies on the Antidepressant Effect of Herbal Medicines

Da-Young Han, Sang-Ho Kim, Dae-kyoo Chung

Department of Oriental Neuropsychiatry, College of Korean Medicine, Daegu Hanny University

Received: May 7, 2019

Revised: May 31, 2019

Accepted: June 13, 2019

Correspondence to

Dae-kyoo Chung
Department of Oriental
Neuropsychiatry, College of Korean
Medicine, Daegu Hanny University,
136, Sincheondong-ro, Suseong-gu,
Daegu, Korea.
Tel: +82-53-770-2243
Fax: +82-53-770-2169
E-mail: chung@dhu.ac.kr

Objectives: The present study aims to review the antidepressant effect of herbal medicines reported in Korean local journals.

Methods: We searched in electronic databases (Koreantk, KISS, OASIS, NDSL) for studies, published in Korean national journals, that assessed herbal medicine effect of depression model. The search term was 'depression' in the abstract or whole text. Depression model, herbal material, experimental results, mechanisms were extracted.

Results: We included 43 articles in which 38 studies were in vitro experiments, and the rest 5 were in vivo experiments. The most common experiment subject model was a rat and the most widely used method to induce depression was Despair behavior test. 21 studies used simple herbal medicines, and 22 studies used complex herbal medication. Glycyrrhizae Radix was the most commonly used herbal material to improve depression model. The most common mechanisms of herbal medicine with antidepressant effect were inhibition of Monoamine activation mechanism and depression related neuro-hormone secretion.

Conclusions: Herbal medicines may be a promising resource for treating depression.

Key Words: Depression, Depressive disorder, Herbal medicine, Antidepressant, Review.

I. 서론

본 우울증은 다양한 모습의 우울 감정과 의욕 및 인지의 장애, 신체적 문제들을 야기하여 장기간의 치료를 요하는 만성 질환이다¹⁾. 전 세계적으로 약 3억 2천만 명 이상이 우울증을 앓고 있으며 우울증 환자수는 2015년 기준으로 10년 동안 약 18.4% 증가하였다²⁾. 2016년에 보건복지부에서 시행한 정신질환실태 조사에 따르면 우리나라 국민의 25.4%는 평생 중 한번 이상은 정신질환을 경험하며 그 중 세 번째로 많은 질환이 우울증이었다³⁾.

우울증은 환자의 삶의 질을 크게 떨어뜨릴 뿐 아니라⁴⁾ 심혈관, 뇌혈관 질환의 사망률을 높이며^{5,6)} 자살의 위험을 증가시켜 자살로 인한 사망자수를 연간 약 80만 명에 이르게 하는 주요 요인이 된다⁵⁾. 또한 우울증은 의료사용을 증가시키고⁵⁻⁶⁾ 높은 질병부담을 초래하여 사회와 개인에게 상당한 경제적 손실을 초래하는 심각한 질환이라 할 수 있다⁷⁾.

우울증의 치료법 중 가장 먼저 고려되는 것은 약물치료이다⁸⁾. Tricyclic antidepressant (TCA) 및 monoamine oxidase inhibitor (MAOI)를 필두로 하여 selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI) 등 지속적으로 새로운 항우울제들이 개발 및 연구되고 있다⁸⁾. 그러나 식욕부진, 불면, 성기능장애, 체중증가 등의 부작용이 있을 뿐만 아니라 현재까지 개발된 항우울제는 치료효과가 나타나기까지 수 주에서 수 개월의 시간이 걸리며^{9,10)} 충분한 용량과 기간 동안 치료제를 사용하더라도 1/3의 환자들은 호전이 보이지 않는 등 미흡한 점이 다수 존재한다¹¹⁾. 이에 따라 부작용이 적고 효과가 우수한 새로운 항우울제 개발과 그 기전에 대한 많은 연구가 필요한 실정이다.

우울증에 대한 한약제제 및 천연물 연구는 계속해서 활발하게 이루어지고 있으며 여러 연구에서 그 효과가 유효한 것으로 밝혀지고 있다¹²⁻¹⁵⁾. Farahani 등¹⁶⁾은 1966년부터 2013년까지의 영문으로 된 논문에 한정하여 항우울 효과에 대한 단일 천연물 실험연구들을 분석하였으며, Hirshler 등¹⁷⁾은 신경가소성 관련 메커니즘을 가진 한약물에 한정하여 항우울 효과를 확인한 실험연구들을 분석하였다. 그러나 2019년까지 국내 학술지에 게재되었던 우울증에 대한 단일 및 혼합 한약제제 실험논문들을 비교, 분석하여 고찰한 논문은 없었다. 이에 저자는 최근까지의 국내 학술지에 게재

된 논문을 대상으로 한약제제를 경구 투여하여 우울증에 대한 치료효과를 연구한 실험연구 논문들을 고찰함으로써 향후 연구 및 임상에서의 활용에 있어 도움이 되도록 하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 논문 검색

관련문헌 검색 사이트는 한국전통지식포털(<http://www.koreantk.com>), KISS (<http://kiss.kstudy.com>), 오아시스 전통의학정보포털(<http://oasis.kiom.re.kr>) 및 국가과학기술정보센터(<http://www.ndsl.kr/index.do>)의 데이터베이스 4개를 이용하여 2019년 3월까지 국내 학술지에 등재된 논문을 대상으로 시행하였다. 검색어는 ‘우울증’ 또는 ‘depression’으로 하되 주제분야를 지정할 수 있는 KISS 및 국가과학기술정보센터에서는 각각 ‘기초의학’, ‘임상의학’ 및 ‘Medicine and health’, ‘Diseases’, ‘Pharmacology and therapeutics’로 제한하여 검색하였다.

논문의 검색은 2명의 연구자(DYH, SHK)에 의해 독립적으로 이루어졌고, 검색 후 결과를 상호 비교하여 검색에서 배제되는 논문이 없도록 하였다.

2. 연구대상 선정 및 분석

최종 수합된 논문 중 중복되는 논문을 배제한 뒤, 각각의 논문들의 제목, 초록을 검토하여 사회학, 보건학, 임상연구, 고찰연구 등 본 연구의 목적에 부합되지 않는 연구를 제외하는 1차 선별작업을 수행하였다. 1차 선별작업 후 우울증의 개선을 주목적으로 하지 않은 연구, 기전을 밝히지 않은 연구, 약물의 일부 추출물만 사용한 연구 및 약침을 사용한 연구를 배제하는 2차 선별작업을 수행하였다. 이 과정에서 갱년기 우울증을 주제로 한 연구 또한 본 연구의 주제에 부합하지 않는다고 생각되어 배제되었다. 해당기간 동안 각 데이터베이스에 검색된 문헌 5312편의 논문 중 743편이 중복되어 배제되었다. 남은 4569편의 논문 중 4500편이 배제되어 총 69편이 1차 선별되었다. 이후 우울증의 개선을 주목적으로 하지 않은 연구 7편, 기전을 밝히지 않은 연구 9편, 약물의 일부 추출물만 사용한 연구 4편, 약침을 사용한 연구 1편, 갱년기 우울증 연구 5편을 제외한 후 총 43편의 논문이 최종 선별되었다(Fig. 1).

독립된 연구자 2명(DYH, SHK)에 의해 선정된 논문들로

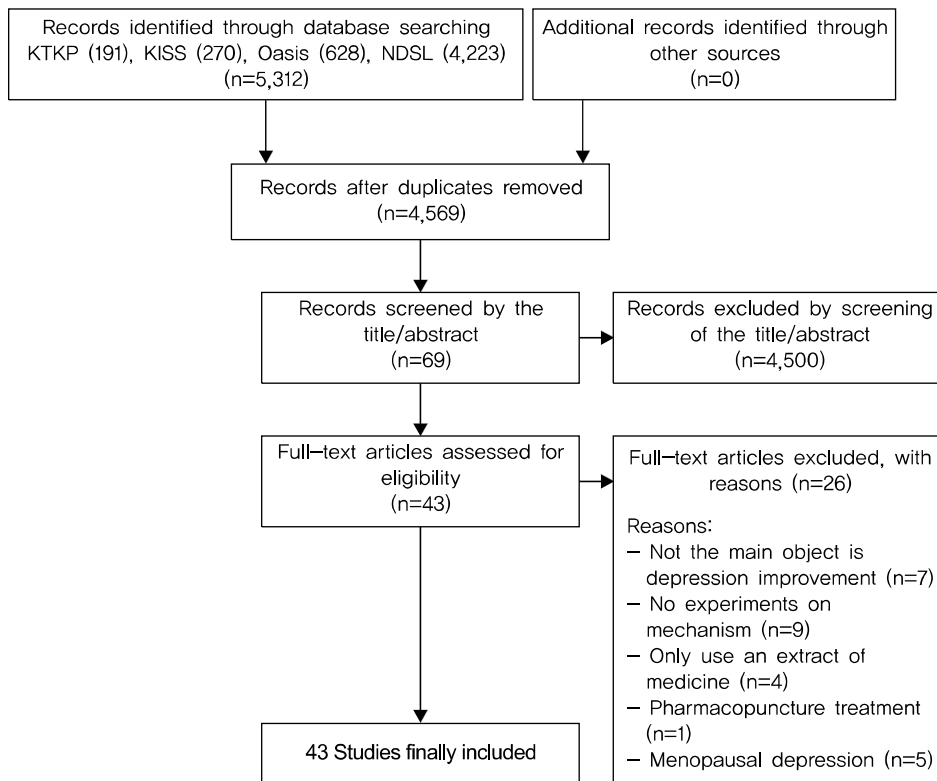


Fig. 1. Flow Chart for Searching Strategy.

부터 저자, 출판년도 등의 문헌 기본정보와 함께 연구대상의 정보, 중재약물, 주요 결과, 기전 등의 정보를 추출하여 표로 정리하였다. 내용에 대한 연구자 간의 의견이 불일치하는 경우 제 3의 연구자(DKC)의 자문을 구하여 최종 합의 하였다.

III. 결과

1. 연구대상 및 우울증 유도방법에 대한 분석

선정된 논문 중 5편이 P815 세포를 이용한 in vitro 실험을 하였으며, 나머지 38편 중 9편이 mouse를, 29편이 rat를 이용한 in vivo 실험을 하였다. Mouse를 이용한 총 9편의 논문 중 ICR를 대상으로 한 논문이 7편, C57BL/6을 대상으로 한 논문이 2편이었으며 rat를 이용한 29편의 논문 중 Wistar를 이용한 1편의 논문을 제외한 28편의 논문에서 Sprague-Dawley (SD)를 이용하였다. 실험동물의 나이는 총 14편에 기재되어 있었으며 평균 6.8주령이 사용되었고 동물을 이용한 38편의 논문 중 한 편을 제외한 37편의 논문

에서 수컷을 이용하였다. 또한 각 연구에서 실험동물의 우울증의 유발을 위해 forced swim test (FST), tail suspension test (TST) 등의 절망행동검사(behavioural despair test)를 이용한 논문이 총 14편으로 가장 많았으며 chronic mild stress (CMS) 및 immobilized stress (IMO) 처리한 논문이 각 7편, immobilization and cold stress (IMOC) 처리한 논문이 6편, communication box 및 Lipopolysaccharide (LPS)를 처리한 논문이 각각 2편이었다(Table 1).

2. 중재내용 분석

중재내용은 약물의 구성 및 재료, 양성대조군 약물 종류를 조사하였다(Table 2).

연구대상에게 처리된 약물은 단일성분을 이용한 논문이 21편, 혼합제제를 이용한 논문이 22편으로 분석되었으며 처방 중에는 황련해독탕(黃連解毒湯), 온담탕가미방(溫膽湯加味方; 溫膽湯加烏藥)이 각 2회로 가장 많이 연구되었다. 우울증 치료 소재로 쓰인 약재의 종류는 총 87가지였다. 사용된 용량이나 일수를 배제하고 물질별 사용 빈도수만을 보

Table 1. Summary of Subjects Used in Studies

| No. | First author (year) | Subject | Age (week) | Sex | Depression-inducing model |
|-------------------|---------------------|---------|------------|-----|---------------------------|
| 1 ¹⁸⁾ | Lee et al (2002) | SD | - | m | CMS |
| 2 ¹⁹⁾ | Cho et al (2003) | SD | - | m | CMS |
| 3 ²⁰⁾ | Chung et al (2003) | SD | - | m | CMS |
| 4 ²¹⁾ | Hong et al (2003) | SD | - | m | BDT |
| 5 ²²⁾ | Hong et al (2003) | SD | - | m | CMS |
| 6 ²³⁾ | Kim et al (2003) | ICR | - | m | Communication box |
| 7 ²⁴⁾ | Lee et al (2003) | SD | - | m | BDT |
| 8 ²⁵⁾ | Lee et al (2003) | ICR | 4 | m | IMO* |
| 9 ²⁶⁾ | Kim et al (2004) | Wistar | 6 | m | CMS |
| 10 ²⁷⁾ | Kim et al (2004) | ICR | - | m | BDT |
| 11 ²⁸⁾ | Park et al (2004) | SD | - | m | BDT |
| 12 ²⁹⁾ | Shin et al (2004) | SD | - | m | BDT |
| 13 ³⁰⁾ | Won et al (2004) | ICR | - | m | Communication box |
| 14 ³¹⁾ | Kang et al (2006) | SD | - | m | IMO |
| 15 ³²⁾ | Lee et al (2006) | SD | - | m | CMS |
| 16 ³³⁾ | Shim et al (2006) | SD | - | m | BDT |
| 17 ³⁴⁾ | Jo et al (2007) | SD | - | m | IMOC |
| 18 ³⁵⁾ | Jung et al (2007) | SD | - | m | IMOC |
| 19 ³⁶⁾ | Lee et al (2007) | SD | 8 | m | IMOC |
| 20 ³⁷⁾ | Park et al (2007) | SD | 8 | m | IMOC |
| 21 ³⁸⁾ | Lee et al (2008) | SD | 8 | m | IMOC |
| 22 ³⁹⁾ | Lee et al (2008) | SD | 8 | m | IMOC |
| 23 ⁴⁰⁾ | Chang et al (2009) | ICR | - | m | IMO |
| 24 ⁴¹⁾ | Park et al (2009) | SD | - | m | BDT |
| 25 ⁴²⁾ | Park et al (2009) | SD | - | m | BDT |
| 26 ⁴³⁾ | Sung et al (2009) | SD | - | m | BDT |
| 27 ⁴⁴⁾ | Kim et al (2010) | SD | - | m | BDT |
| 28 ⁴⁵⁾ | Min et al (2010) | SD | 8 | m | BDT |
| 29 ⁴⁶⁾ | No et al (2010) | P815 | - | - | - |
| 30 ⁴⁷⁾ | Park et al (2010) | SD | - | m | BDT |
| 31 ⁴⁸⁾ | Park et al (2010) | SD | 6~7 | m | BDT |
| 32 ⁴⁹⁾ | Lim et al (2011) | P815 | - | - | - |
| 33 ⁵⁰⁾ | Sim et al (2011) | P815 | - | - | - |
| 34 ⁵¹⁾ | Hwang et al (2013) | P815 | - | - | - |
| 35 ⁵²⁾ | Lyu et al (2013) | SD | 8 | m | IMO |
| 36 ⁵³⁾ | Seol et al (2013) | P815 | - | - | - |
| 37 ⁵⁴⁾ | You et al (2013) | SD | - | f | IMO |
| 38 ⁵⁵⁾ | Kang et al (2014) | ICR | 8 | m | CMS |
| 39 ⁵⁶⁾ | Kim et al (2014) | C57Bl/6 | 6 | m | IMO |
| 40 ⁵⁷⁾ | Ko et al (2014) | SD | 7 | m | LPS |
| 41 ⁵⁸⁾ | Lee et al (2014) | C57Bl/6 | 7 | m | IMO |
| 42 ⁵⁹⁾ | Gu et al (2015) | ICR | 4 | m | BDT |
| 43 ⁶⁰⁾ | Lee et al (2015) | SD | - | m | LPS |

SD: Sprague-Dawley, CMS: Chronic mild stress, BDT: Behavioural despair test, IMO: Immobilization stress, IMOC: Immobilized and cold stress, LPS: Lipopolysaccharide.
*Repeated but non-acute immobilization stress.

면 감초(甘草)가 16회로 가장 많고 다음으로 향부자(香附子) 9회, 반하(半夏), 복령(茯苓), 생강(生薑), 진피(陳皮), 치자(梔子) 7회 등의 순서였다(Table 3).

양성대조군을 이용한 17편의 논문 중 5편이 imipramine

을 양성대조군 약물로 이용하였으며 3편이 fluoxetine을 이용한 논문이 3편, amitriptyline 및 berberine을 이용한 논문이 각 2편, St.john's wort 또는 fluoxetine과 St.john's wort를 함께 이용한 논문이 각 1편이었다.

Table 2. Summary of Herbal Medicine Used in Studies

| No. | Simple, Complex | Herbal material | Positive control group material |
|-------------------|-----------------|--|---------------------------------|
| 1 ¹⁸⁾ | Complex | Koamsimsin-whan without Cinnabarite (Rehmanniae Radix Preparat (熟地黄), Rehmanniae Radix (生地黄), Dioscoreae Rhizoma (山藥), Spawn of Poria cocos (白茯苓), Angelicae gigantis Radix (當歸), Alismatis Rhizoma (澤瀉), Phellodendri Cortex (黃柏), Corni Fructus (山茱萸), Lycii Fructus (枸杞子), Testudinis Plastrum (龜板), Achyranthis Bidentatae Radix (牛膝), Coptidis Rhizoma (黃連), Cervi Pantotrichum Cornu (鹿茸), Glycyrrhizae Radix (甘草)) | - |
| 2 ¹⁹⁾ | Complex | Cheongwhabosim-tang (Cyperii Rhizoma (香附子), Cnidii Rhizoma (川芎), Atractylodis Radix (蒼朮), Pinelliae Rhizoma (半夏), Aurantii Pericarpium (陳皮), Coptidis Rhizoma (黃連), Forsythiae Fructus (連翹), Nelumbinis Semen (蓮子肉), Aurantii immaturus Fructus (枳實), Bambusae Caulis (竹茹), Gardeniae Fructus (梔子), Liriapia Tuber (麥門冬), Acari Rhijama (石菖蒲), Polygalae Radix (遠志), Glycyrrhizae Radix (甘草), Jujubae Fructus (大棗), Zingiberis Rhizoma Recens (生薑)) | - |
| 3 ²⁰⁾ | Complex | Hwangryeonhaedok-tang (Coptidis Rhizoma (黃芩), Sculellariae Radix (黃連), Phellodendri Cortex (黃柏), Gardeniae Fructus (梔子)) | - |
| 4 ²¹⁾ | Simple | Bupleuri Radix (柴胡) | Imipramine |
| 5 ²²⁾ | Complex | Hwangryeonhaedok-tang (Coptidis Rhizoma (黃芩), Sculellariae Radix (黃連), Phellodendri Cortex (黃柏), Gardeniae Fructus (梔子)) | - |
| 6 ²³⁾ | Simple | Polygalae Radix (遠志) | - |
| 7 ²⁴⁾ | Simple | Lycii Fructus (枸杞子) | Imipramine |
| 8 ²⁵⁾ | Complex | Boshimgeonbi-tang (Cyperii Rhizoma (香附子), Zizyphi Spinosae Semen (酸棗仁), Crataegii Fructus (山楂肉), Hordei Fructus Germinatus (麥芽), Citri Reticulatae Pericarpium (陳皮), Bambusae Caulis (竹茹), Pinelliae Rhizoma (半夏), Aurantii immaturus Fructus (枳實), Cnidii Rhizoma (川芎), Atractylodis Rhizoma (蒼朮), Atractylodis Rhizoma (白朮), Poria cocos Alba (茯苓), Magnolia officinalis (厚朴), Agastachis Foliolum (藿香), Amomi Fuctus (砂仁), Massa Medicata Fermentata (神麴), Glycyrrhizae Radix (甘草), Aucklandiae Radix (木香), Zingiberis Rhizoma Recens (生薑)) | - |
| 9 ²⁶⁾ | Complex | Jowiseungcheong-tang (Coicis Semen (薏苡仁), Castanae Fructus (乾栗), Raphani Semen (蘿菔子), Longanae Arillus (龍眼肉), Liriapia Tuber (麥門冬), Platycodi Radix (桔梗), Acari Rhijama (石菖蒲), Biatae Semen (柏子仁), Zizyphi Semen (酸棗仁), Massa Medicata Fermentata (神曲), Ephedrae Herba (麻黃), Maximawicyiae Fructus (五味子), Amomi Semen (砂仁), Polygalae Radix (遠志)) | St. john's wort |
| 10 ²⁷⁾ | Simple | Ginseng Radix Alba (人蔘), Cyperi Rhizoma (香附子) | Amitriptyline |
| 11 ²⁸⁾ | Complex | Chunwangboshim-dan (Rehmanniae Radix Siccus (乾地黄), Coptidis Rhizoma (黃連), Acari Rhijama (石菖蒲), Ginseng Radix Alba (人蔘), Angelicae gigantis Radix (當歸), Maximawicyiae Fructus (五味子), Liriopis Tuber (麥門冬), Asparagi Radix (天門冬), Biatae Semen (柏子仁), Zizyphi Spinosae Semen (酸棗仁), Scrophulariae Radix (玄蔘), Spawn of Poria cocos (茯苓), Salviae Miltiorrhizae Radix (丹蔘), Platycodi Radix (桔梗), Polygalae Radix (遠志)) | Imipramine |
| 12 ²⁹⁾ | Complex | Sayuk-san (Glycyrrhizae Radix (甘草), Aurantii immaturus Fructus (枳實), Bupleuri Radix (柴胡), Paeoniae Radix Alba (白芍藥)) | Imipramine |
| 13 ³⁰⁾ | Simple | Nodus Nelumbinis Rhizomatis (藕節) | - |
| 14 ³¹⁾ | Simple | Liriopis Tuber (麥門冬) | - |
| 15 ³²⁾ | Simple | Nelumbinis Semen (蓮子肉) | Fluoxetine, St.john's wort |
| 16 ³³⁾ | Complex | Chilbokum (Ginseng Radix Alba (人蔘), Rehmanniae Radix Preparat (熟地黄), Angelicae gigantis Radix (當歸), Atractylodis Rhizoma (白朮), Glycyrrhizae Radix (甘草), Zizyphi Spinosae Semen (酸棗仁), Polygalae Radix (遠志)) | - |
| 17 ³⁴⁾ | Complex | Sihoueokgan-tang (Bupleuri Radix (柴胡), Citri Reticulatae Viride Pericarpium (青皮), Paeoniae Radix Rubra (赤芍藥), Moutan Cortex (牡丹皮), Lycii radicis cortex (地骨皮), Cyperi Rhizoma (香附子), Gardeniae Fructus (梔子), Atractylodis Radix (蒼朮), Massa Medicata Fermentata (神曲), Cnidii Rhizoma (川芎), Rehmanniae Radix (生地黄), Forsythiae Fructus (連翹), Glycyrrhizae Radix (甘草)) | - |
| 18 ³⁵⁾ | Complex | Sihosogan-san (Bupleuri Radix (柴胡), Citri Reticulatae Pericarpium (陳皮), Cnidii Rhizoma (川芎), Cyperi Rhizoma (香附子), Citrus aurantium (枳殼), Paeoniae Radix Alba (白芍藥), Glycyrrhizae Radix (甘草)) | - |
| 19 ³⁶⁾ | Simple | Curcumae Radix (鬱金) | - |

Table 2. Continued

| No. | Simple, Complex | Herbal material | Positive control group material |
|-------------------|-----------------|--|---------------------------------|
| 20 ³⁷⁾ | Complex | Cheongsimondam-tang (Cyperi Rhizoma (香附子), Aurantii Pericarpium (陳皮), Pinelliae Rhizoma (半夏), Poria cocos (茯苓), Atractylodis Rhizoma (白朮), Aurantii immaturus Fructus (枳實), Bambusae Caulis (竹茹), Jujubae Fructus (大棗), Scuellariae Radix (黃芩), Glycyrrhizae Radix (甘草), Jujubae Fructus (大棗)) | - |
| 21 ³⁸⁾ | Complex | Samjeong-hwan (Atractylodis Radix (蒼朮), Lycii radicis cortex (地骨皮), Angelicae gigantis Radix (當歸)) | - |
| 22 ³⁹⁾ | Complex | Hyeongbangdojeok-san (Rehmanniae Radix (生地黃), Akebiae Caulis (木通), Scrophulariae Radix (玄參), Trichosanthis Semen (栝蒌仁), Anthrisci Radix (前胡), Angelicae nobilis Pericarpium (羌活), Angelicae Pubescentis Radix (獨活), Schizonepetae Spica (荊芥), Saposhnikovia Radix (防風)), Yanggyeoksanhwa-tang (Rehmanniae Radix (生地黃), Lonicerae Folium (忍冬藤), Forsythiae Fructus (連翹), Gardeniae Fructus (梔子), Menthae Herba (薄荷), Anemarrhenae Rhizoma (知母), Gypsum Fibrosum (石膏), Schizonepetae Spica (荊芥), Saposhnikovia Radix (防風)) | - |
| 23 ⁴⁰⁾ | Simple | Aconitum carmichaeli Debeaux (附子) | Amitriptyline |
| 24 ⁴¹⁾ | Simple | Citri Reticulatae Viride Pericarpium (青皮) | - |
| 25 ⁴²⁾ | Simple | Gardeniae Fructus (梔子) | - |
| 26 ⁴³⁾ | Simple | Moutan Cortex (牡丹皮) | - |
| 27 ⁴⁴⁾ | Simple | Forsythiae Fructus (連翹) | - |
| 28 ⁴⁵⁾ | Simple | Paeoniae Radix Rubra (赤芍藥) | - |
| 29 ⁴⁶⁾ | Complex | Gamigui-bi-tang (Angelicae gigantis Radix (當歸), Longanae Arillus (龍眼肉), Zizyphi Spinosa Semen (酸棗仁), Polygalae Radix (遠志), Ginseng Radix Alba (人蔘), Astragalii Radix (黃芪), Atractylodis Rhizoma (白朮), Poria cocos (茯苓), Aucklandiae Radix (木香), Glycyrrhizae Radix (甘草), Zingiberis Rhizoma Recens (生薑), Jujubae Fructus (大棗), Albizziae Cortex (合歡皮)) | - |
| 30 ⁴⁷⁾ | Simple | Glycyrrhizae Radix (甘草) | - |
| 31 ⁴⁸⁾ | Simple | Rehmanniae Radix (生地黃) | - |
| 32 ⁴⁹⁾ | Complex | Bunsingjeum-gamibang (Cyperi Rhizoma (香附子), Perillae Folium (蘇葉), Glycyrrhizae Radix (甘草), Pinelliae Rhizoma (半夏), Citrus aurantium (枳殼), Citri Reticulatae Pericarpium (陳皮), Citri Reticulatae Viride Pericarpium (青皮), Akebiae Caulis (木通), Arecae Pericarpium (大腹皮), Mori Cortex (桑白皮), Aucklandiae Radix (木香), Poria cocos Rubra (赤茯苓), Arecae Semen (檳榔), Zedoariae Rhizoma (蓬朮), Liriodis Tuber (麥門冬), Platycodi Radix (桔梗), Cinnamomi Ramulus (桂枝), Agastachis Folium (藿香)) | - |
| 33 ⁵⁰⁾ | Complex | Gamisoyo-san (Paeoniae Radix Alba (白芍藥), Atractylodis Rhizoma (白朮), Anemarrhenae Rhizoma (知母), Lycii radicis cortex (地骨皮), Angelicae gigantis Radix (當歸), Poria cocos Alba (白茯苓), Liriodis Tuber (麥門冬), Rehmanniae Radix (生地黃), Gardeniae Fructus (梔子), Phellodendri Cortex (黃柏), Glycyrrhizae Radix (甘草), Platycodi Radix (桔梗), Cyperi Rhizoma (香附子)) | - |
| 34 ⁵¹⁾ | Complex | Soochim-tang-gagambang (Cyperi Rhizoma (香附子), Linderae Radix (烏藥), Aucklandiae Radix (木香), Glycyrrhizae Radix (甘草), Platycodi Radix (桔梗), Citrus aurantium (枳殼)) | Berberine |
| 35 ⁵²⁾ | Simple | Bambusae Caulis (竹茹) | - |
| 36 ⁵³⁾ | Complex | Ondam-tang-kamibang (Pinelliae Rhizoma (半夏), Citri Reticulatae Pericarpium (陳皮), Poria cocos Alba (白茯苓), Aurantii immaturus Fructus (枳實), Bambusae Caulis (竹茹), Zingiberis Rhizoma Recens (生薑), Jujubae Fructus (大棗), Glycyrrhizae Radix (甘草), Linderae Radix (烏藥)) | Berberine |
| 37 ⁵⁴⁾ | Simple | Magnolia officinalis (厚朴) | - |
| 38 ⁵⁵⁾ | Simple | Nelumbinis Folium (荷葉) | Imipramine |
| 39 ⁵⁶⁾ | Complex | Banhahubak-tang-kami (Pinelliae Rhizoma (半夏), Poria cocos Alba (白茯苓), Zingiberis Rhizoma Recens (生薑), Magnolia officinalis (厚朴), Perillae Folium (蘇葉), Platycodi Radix (桔梗), Citrus aurantium (枳殼)) | Fluoxetine |
| 40 ⁵⁷⁾ | Simple | Glycyrrhizae Radix (甘草) | - |
| 41 ⁵⁸⁾ | Complex | Ondam-tang with addition of Linderae Radix (Pinelliae Rhizoma (半夏), Aurantii Pericarpium (陳皮), Poria cocos Alba (白茯苓), Aurantii immaturus Fructus (枳實), Bambusae Caulis (竹茹), Zingiberis Rhizoma Recens (生薑), Jujubae Fructus (大棗), Glycyrrhizae Radix (甘草), Linderae Radix (烏藥)) | Fluoxetine |
| 42 ⁵⁹⁾ | Simple | Taraxci Herba (蒲公英) | Fluoxetine |
| 43 ⁶⁰⁾ | Complex | Bupleuri Radix (柴胡) & Physalidis Herba (酸漿) complex | - |

3. 중재약물의 항우울 효과에 대한 실험결과 분석

실험모델에서 우울증을 개선시키는 약물을 투여한 후 효과를 평가하는 방법으로는 크게 육안적 관찰, 면역조직화학적 분석, 생화학적 분석, 혈액학적 분석, 분자생물학적 분석, 조직학적 분석, 조직화학적 분석으로 나뉘었다. 이 중 35편의 논문에서 육안적 관찰 방법을 이용하였으며, 면역조직화학적 분석은 19편, 생화학적 분석은 17편, 혈액학적 분석은 12편, 분자생물학적 분석은 10편, 조직학적 분석은 2편, 조직화학적 분석은 1편의 논문에서 이용하였다.

육안적 관찰 방법에서는 forced swimming test (FST), tail suspension test (TST) 등 동물모델의 우울행동 측정 실험, open field test (OFT), elevated plus maze (EPM)의 동물모델의 불안행동 측정 실험, morris water maze test (MWM), passive avoidance test (PAT)의 기억력 측정 실험 등의 행동실험 및 체중 측정, 자당섭취량 측정 등이 평가되었다. 면역조직화학적 분석에서는 항원항체 반응을 이용하여 동물모델의 뇌 특정 부위에서의 corticotropin releasing factor (CRF), c-fos protein (c-Fos), tyrosine hydrox-

ylase (TH) 등이 주로 평가되었고, 생화학적 분석은 high performance liquid chromatography (HPLC)를 이용하여 동물모델의 뇌 세포 또는 균질액 속의 serotonin, dopamine 등과 그 대사산물들의 수치 및 P815 세포내 산화환원 반응 등을 측정하였다. 혈액학적 분석은 동물모델의 혈액내 corticosterone, cytokine 등이 주로 평가되었다. 분자생물학적 분석에는 western blot을 이용하여 cAMP response element-binding protein (CREB), brain-derived neurotrophic factor(BDNF), NF- κ B, I κ B 등의 단백질 또는 유전자 발현을 평가하거나 two-dimensional electrophoresis (2-DE)를 이용하여 대뇌단백질을 평가하였다. 또한 조직학적 분석에서는 조직염색 후 광학현미경을 통해 동물모델 뇌 조직의 손상여부를 확인하였고 조직화학적 분석은 뇌조직의 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-diaphorase (NADPH-d)의 발현을 측정하여 약물이 NO에 미치는 영향에 대해 분석하였다.

각 연구에 사용된 중재약물의 실험결과를 Table 4에 정리하였다.

Table 3. Frequency of Herbal Medicine for Depression

| Frequency | Herbal material |
|-----------|---|
| 16 | Glycyrrhizae Radix (甘草) |
| 9 | Cyperi Rhizoma (香附子) |
| 7 | Pinelliae Rhizoma (半夏), Poria cocos (茯苓), Zingiberis Rhizoma Recens (生薑), Citri Reticulatae Pericarpium (陳皮), Gardeniae Fructus (梔子) |
| 6 | Platycodi Radix (桔梗), Angelicae gigantis Radix (當歸), Liriodendri Cortex (麥門冬), Polygalae Radix (遠志), Bambusae Caulis (竹茹), Aurantii immaturus Fructus (枳實) |
| 5 | Jujubae Fructus (大棗), Atractylodis Rhizoma (白朮), Zizyphi Spinosae Semen (酸棗仁), Rehmanniae Radix (生地黃), Bupleuri Radix (柴胡), Coptidis Rhizoma (黃連) |
| 4 | Aucklandiae Radix (木香), Forsythiae Fructus (連翹), Ginseng Radix Alba (人參), Citrus aurantium (枳殼), Atractylodis Rhizoma (蒼朮), Cnidii Rhizoma (川芎), Phellodendri Cortex (黃柏) |
| 3 | Paeoniae Radix Alba (白芍藥), Acari Rhizoma (石菖蒲), Massa Medicata Fermentata (神麴), Linderiae Radix (烏藥), Lycii radices cortex (地骨皮), Citri Reticulatae Viride Pericarpium (青皮), Scutellariae Radix (黃芩), Magnolia officinalis (厚朴) |
| 2 | Agastachis Foliolum (藿香), Rehmanniae Radix Siccus (乾地黃), Lycii Fructus (枸杞子), Moutan Cortex (牡丹皮), Akebiae Caulis (木通), Saposhnikovia Radix (防風), Biatae Semen (柏子仁), Spaw of Poria cocos (茯神), Amomi Fuctus (砂仁), Perillae Foliolum (蘇葉), Rehmanniae Radix Preparat (熟地黃), Nelumbinis Semen (蓮子肉), Maximawicyiae Fructus (五味子), Longanae Arillus (龍眼肉), Paeoniae Radix Rubra (赤芍藥), Anemarrhenae Rhizoma (知母), Scrophulariae Radix (玄參), Schizonepetae Spica (荊芥) |
| 1 | Angelicae nobilis Pericarpium (羌活), Castanae Fructus (乾栗), Cinnamomi Ramulus (桂枝), Trichosanthis Semen (栝蒌仁), Testudinis Plastrum (龜板), Raphani Semen (蘿蔔子), Cervi Pantotrichum Cornu (鹿茸), Salviae Miltiorrhizae Radix (丹參), Arecae Pericarpium (大腹皮), Angelicae Pubescentis Radix (獨活), Ephedrae Herba (麻黃), Hordei Fructus Germinatus (麥芽), Menthae Herba (薄荷), Zedoariae Rhizoma (蓬朮), Aconitum carmichaeli Debeaux (附子), Arecae Semen (檳榔), Crataegii Fructus (山楂肉), Corni Fructus (山茱萸), Dioscoreae Rhizoma (山藥), Physalidis Herba (酸漿), Mori Cortex (桑白皮), Gypsum Fibrosum (石膏), Achyranthis Bidentatae Radix (牛膝), Nodus Nelumbinis Rhizomatis (藕節), Curcumae Radix (鬱金), Coicis Semen (薏苡仁), Lonicerae Foliolum (忍冬藤), Anthrisci Radix (前胡), Asparagi Radix (天門冬), Alismatis Rhizoma (澤瀉), Taraxci Herba (蒲公英), Nelumbinis Foliolum (荷葉), Albizziae Cortex (合歡皮), Astragali Radix (黃芪) |

Table 4. Experimental Results of Herbal Medicine Used in Studies

| Herbal material | Behavioral alterations | Mechanisms | Reference No. |
|--|---|---|---------------|
| Koamsimsin-whan without Cinnabarite | ↓ Depression behavior in FST | ↓ c-Fos in PVN | 18 |
| Cheongwhabosim-tang | ↓ Depression behavior in FST; No significance change of EPM | ↓ c-Fos in PVN; ↑ TH in VTA | 19 |
| Hwangryeonhaedok-tang | ↓ Depression behavior in FST; No significance change of OFT | ↓ c-Fos in PVN | 20 |
| Bupleuri Radix | | ↑ Norepinephrine, dopamine, DOPAC, HVA in brain | 21 |
| Hwangryeonhaedok-tang | No significance change of OFT, MWM | ↓ TH in LC, VTA | 22 |
| Polygalae Radix | | ↓ Corticosterone, ALT in blood serum; No significance change of MDA, norepinephrine | 23 |
| LyciiFructus | ↓ Depression behavior in FST | ↑ Serotonin, 5-HIAA in brain | 24 |
| Boshimgeonbi-tang | Regain body weight | Restores genes that have changed expression due to IMO | 25 |
| Jowiseungcheong-tang | Reverse sucrose consumption; No significance change of OFT, EPM | ↑ GluR1 receptor (L2 division); No significance change of MWM, 5HT1A receptor | 26 |
| Ginseng Radix Alba, Cyperi Rhizoma | ↓ Depression behavior in FST, TST (only Ginseng Radix), HPT (only Cyperi Rhizoma); Suppression of reserpine-induced hypothermia (only Ginseng Radix), aggressive behavior, convulsant, pentobarbital-induced sleep | ↑ 5-HIAA, inhibiting MAO | 27 |
| Chunwangboshim-dan | ↓ Depression behavior in FST | ↑ Serotonin, dopamine, DOPAC, HVA in brain; No significance change of 5-HIAA, norepinephrine | 28 |
| Sayuk-san | ↓ Depression behavior in FST | ↑ Serotonin, dopamine, DOPAC, HVA, 5-HIAA in brain; No significance change of norepinephrine | 29 |
| Nodus Nelumbinis Rhizomatis | | ↓ Corticosterone, ALT in blood serum; No significance change of MDA, noradrenalin | 30 |
| LiriopisTuber | ↑ Memory in MWM; No significance change of EPM | ↓ TH in VTA; ↑ AChE in CA3 of hippocampus; No significance change of TH in LC, AChE in CA3 of hippocampus | 31 |
| Nelumbinis Semen | ↓ Depression behavior in FST; same sexual behavior as normal group 2-DE; No significance change of OFT, sucrose consumption | ↑ Adenylosuccinate synthetase, cytochrome c oxidase polypeptide VIa-liver, mitogen-activated protein kinase 1, aldehyde dehydrogenase in 2-DE | 32 |
| Chilbokum | ↓ Depression behavior in FST | ↓ Corticosterone in blood serum; ↑ 5-HT in brain | 33 |
| Sihoueokgan-tang | ↓ Depression behavior in FST; No significance change of PAT | ↓ TH in LC, VTA | 34 |
| Sihosogan-san | ↓ Depression behavior in FST; ↑ memory in PAT | ↓ TH in LC, VTA | 35 |
| Curcumae Radix | ↓ Depression behavior in FST; ↓ anxiety reaction in EPM; ↑ memory in PAT | ↓ Corticosterone in blood serum | 36 |
| Cheongsimondam-tang | ↓ Anxiety reaction in EPM; ↑ memory in PAT; No significance change of FST | ↓ Corticosterone in blood serum | 37 |
| Samjeong-hwan | ↓ Depression behavior in FST; ↓ anxiety reaction in EPM; ↑ memory in PAT | ↓ Corticosterone; ↓ ACTH in blood serum | 38 |
| Hyeongbangdojeok-san, Yanggyeoksanhwa-tang | ↓ Depression behavior in FST, anxiety reaction in EPM | ↓ Corticosterone | 39 |
| Aconitum carmichaeli Debeaux | ↓ Depression behavior in TST, HPT; Suppression of reserpine-induced hypothermia test | ↑ Inhibiting MAO | 40 |
| Citri Reticulatae Viride Pericarpium | ↓ Depression behavior in FST | ↓ TH in VTA; ↓ ACTH in blood serum; No significance change of TH in LC | 41 |
| Gardeniae Fructus | ↓ Depression behavior in FST | ↓ CRF in PVN; ↓ TH in LC, VTA; No significance change of c-Fos in PVN | 42 |
| Moutan Cortex | ↓ Depression behavior in FST | ↓ c-Fos in PVN; ↓ TH in LC, VTA; No significance change of CRF in PVN | 43 |

Table 4. Continued

| Herbal material | Behavioral alterations | Mechanisms | Reference No. |
|---|---|--|---------------|
| Forsythiae Fructus | ↓ Depression behavior in FST | ↓ c-Fos, CRF in PVN; No significance change of TH in LC | 44 |
| Paeoniae RadixRubra | ↓ Depression behavior in FST | ↓ CRF in PVN; ↓ TH in VTA; No significance change of c-Fos in PVN, TH in LC | 45 |
| Gamiguibi-tang | | ↑ TPH-1 mRNA; ↑ intracellular concentration of serotonin; ↑ DPPH scavenging activity; ↑ SOD activity; No cytotoxicity; No significance change of AAADC mRNA, MAOa mRNA | 46 |
| Glycyrrhizae Radix | ↓ Depression behavior in FST | ↓ c-Fos, CRF in PVN | 47 |
| Rehmanniae Radix | ↓ Depression behavior in FST | ↓ c-Fos, CRF in PVN; ↓ TH in VTA; No significance change of TH in LC | 48 |
| Bunsingieum-gamibang | | ↑ Intracellular concentration of serotonin; ↑ DPPH scavenging activity; ↑ SOD activity; No cytotoxicity; No significance change of TPH-1 mRNA, AAADC mRNA, MAOa mRNA | 49 |
| Gamisoyo-san | | ↑ DPPH scavenging activity; ↑ SOD activity; No cytotoxicity; No significance change of serotonin, TPH-1 mRNA, AAADC mRNA, MAOa mRNA | 50 |
| Soochim-tang-gagambang | | ↑ DPPH scavenging activity; ↑ SOD activity; No cytotoxicity; No significance change of serotonin, TPH-1 mRNA, 5-HTT | 51 |
| Bambusae Caulis | ↓ Depression behavior in FST; ↓ anxiety reaction in EPM; ↓ adrenal gland weight | No significance change of serotonin in raphe nucleus | 52 |
| Ondam-tang-kamibang | | ↑ DPPH scavenging activity; ↑ SOD activity; No cytotoxicity; No significance change of serotonin, TPH-1 mRNA, 5-HTT | 53 |
| Magnolia officinalis | ↓ Depression behavior in FST, TST | ↑ Serotonin in raphe nucleus; ↑ SOD, GPX in blood serum | 54 |
| Nelumbinis Folium | ↓ Depression behavior in FST, TST; ↑ sucrose consumption; Regain body weight | ↓ Corticosterone in blood serum | 55 |
| Banhahubak-tang-kami | ↓ Depression behavior in FST | ↓ CRF in PVN; ↑ serotonin in brain; Prevention of hippocampus damage; No significance change of melatonin | 56 |
| Glycyrrhizae Radix | ↓ Depression behavior in FST, TST | ↓ c-Fos in PVN; ↓ corticosterone, cytokine (IL-1 β , IL-10, IL-4) in blood serum; ↑ I κ B in PVN | 57 |
| Ondam-tang with addition of Linderiae Radix | ↓ Depression behavior in FST | ↓ CRF in PVN; ↑ serotonin, melatonin in brain; Prevention of hippocampus damage | 58 |
| Taraxci Herba | ↓ Depression behavior in FST, TST; ↓ anxiety reaction in OFT | ↑ BDNF, ERK, CREB | 59 |
| Bupleuri Radix&Physalidis Herba complex | ↓ Depression behavior in FST; No significance change of TST | ↓ c-Fos in PVN; ↓ corticosterone in blood serum; No significance change of CRF, NADPH-d in PVN, TH in LC | 60 |

FST: Forced swimming test, PVN: Paraventricular nucleus, TH: Tyrosine hydroxylase, VTA: Ventral tegmental area, EPM: Elevated plus maze, OFT: Open field test, DOPAC: 3,4-dihydroxyphenylacetic acid, HVA: Homovanillic acid, LC: Locus coeruleus, MWM: Morris water maze test, ALT: Aspartate aminotransferase, MDA: Malondialdehyde, 5-HIAA: 5-hydroxyindoleacetic, IMC: Immobilization stress, HPT: Hot plate test, TST: Tail suspension test, MAO: Monoamine oxidase, AChE: Acetylcholine esterase, 2-DE: Two-dimensional electrophoresis, PAT: Passive avoidance test, ACTH: Adrenocorticotropic hormone, CRF: Corticotropin releasing factor, TPH: Tryptophan hydroxylase, DPPH: 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl, SOD: Superoxide dismutase, AAADC: Aromatic L-amino acid decarboxylase, 5-HTT: 5-hydroxytryptamine transporter, GPX: Glutathione peroxidase, IL: interleukin, BDNF: Brain-derived neurotrophic factor, ERK: Extracellular signal-regulated kinase, CREB: cAMP response element-binding protein, NADPH-d: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-diaphorase.

4. 중재약물의 항우울 효과에 대한 기전 분석

43편의 연구에서 밝힌 각 중재약물의 항우울 효과에 대

한 기전은 monoamine 활성화, 우울증 관련 신경호르몬 분비 억제, 신경가소성 강화, 항산화, 항염증, 우울증 관련 유전자 발현 회복, 신경전달물질 및 성호르몬 관련 단백질 발현 증

감, 해마 손상 방지 등으로 분류되었다. 그 중 monoamine 활성 기전과 우울증 관련 신경호르몬 분비 억제 기전을 통한 항우울 효과를 나타내는 중재약물이 각 23가지로 가장 많았다(Table 5).

IV. 고찰

우울증은 슬프고 공허하거나 과민한 기분이 있고, 개인의 기능 수행 능력에 영향을 주는 신체적, 인지적 변화가 동반되는 질환으로 임상에서 매우 흔하게 볼 수 있는 정신질환이다⁶¹⁾. 임상양상으로는 우울한 기분, 흥미 상실, 식욕감소, 수면장애, 자살사고, 피로, 정신훈동 지연, 신체통증 등이 나타나며 충동조절 장애, 불안, 약물남용, 반사회적 인격 장애

등이 동반될 수 있으며, 주요 우울증이 있는 동안에는 자살 위험이 거의 늘 동반된다고 보아야 하는 심각한 질환이다¹⁾.

우울증의 정확한 원인은 아직 밝혀지진 않았으나 항우울제 개발과 연관되어 세 가지 가설이 제시되고 있다. 첫째는 monoamine 가설로, 뇌의 norepinephrine 또는 serotonin의 부족이 우울증 증상 유발을 일으킨다는 설이며⁶²⁾, 두 번째는 HPA axis 가설로, 시상하부-뇌하수체-부신 축의 이상으로 CRF 분비를 증가시키고 연달아 ACTH, cortisol의 분비를 증가시켜 우울증을 유발한다는 설이다⁶³⁾. 세 번째는 Macrophage 가설로, 우울증 환자에서 cytokine과 CRF 등 염증성 단백질의 증가가 흔히 관찰되는 점에서 착안하여 제시되었다. 즉, 면역염증 반응이 우울증을 유발시키거나 우울증의 회복을 방해한다는 설이다. 이러한 염증은 면역계, 내

Table 5. Mechanism of Herbal Medicine Used in Studies

| | Mechanism | Herbal medicine |
|---|---|--|
| Activation of Monoamine | 5-HT | Lycii Fructus (枸杞子) ²⁴⁾ , Ginseng Radix Alba (人蔘) and Cyperi Rhizoma (香附子) ²⁷⁾ , Chilbokum (七福飲) ³³⁾ , Gamiguibi-tang (加味歸脾湯) ⁴⁶⁾ , Gamisoyo-san (加味逍遙散) ⁵⁰⁾ , Magnolia officinalis (厚朴) ⁵⁴⁾ , Banhahubak-tang-kami (半夏厚朴湯加味) ⁵⁶⁾ , Ondam-tang with addition of Linderæ Radix (溫膽湯加烏藥) ⁵⁸⁾ |
| | DA | Liriopsis Tuber (麥門冬) ³¹⁾ , Citri Reticulatae Viride Pericarpium (青皮) ⁴¹⁾ , Paeoniae Radix Rubra (赤芍藥) ⁴⁵⁾ , Rehmanniae Radix (生地黃) ⁴⁸⁾ |
| Inhibition of neurohormone secretion (HPA axis) | 5-HT & DA | Chunwangboshim-dan (天王補心丹) ²⁸⁾ , Sayuk-san (四逆散) ²⁹⁾ |
| | DA & NE | Bupleuri Radix (柴胡) ²¹⁾ , Hwangryeonhaedok-tang (黃連解毒湯) ²²⁾ , Sihoueokgan-tang (柴胡抑肝湯) ³⁴⁾ , Sihosogan-san (柴胡疏肝散) ³⁵⁾ , Gardeniae Fructus (梔子) ⁴²⁾ , Moutan Cortex (牡丹皮) ⁴³⁾ |
| | Melatonin | Ondam-tang with addition of Linderæ Radix (溫膽湯加烏藥) ⁵⁸⁾ |
| | MAO inhibition | Ginseng Radix Alba (人蔘) and Cyperi Rhizoma (香附子) ²⁷⁾ , Aconitum carmichaeli Debeaux (附子) ⁴⁰⁾ |
| | Corticosterone | Polygalae Radix (遠志) ²³⁾ , Nodus Nelumbinis Rhizomatis (藕節) ³⁰⁾ , Chilbokum (七福飲) ³³⁾ , Curcumae Radix (鬱金) ³⁶⁾ , Cheongsimondam-tang (清心溫膽湯) ³⁷⁾ , Samjeong-hwan (三精丸) ³⁸⁾ , Hyeongbangdojeok-san (荊防導赤散) and Yanggyeoksanhwa-tang (涼膈散火湯) ³⁹⁾ , Nelumbinis Folium (荷葉) ⁵⁵⁾ , Glycyrrhizae Radix (甘草) ⁵⁷⁾ , Bupleuri Radix (柴胡) & Physalidis Herba (酸漿) complex ⁶⁰⁾ |
| | CRF | Gardeniae Fructus (梔子) ⁴²⁾ , Forsythiae Fructus (連翹) ⁴⁴⁾ , Paeoniae Radix Rubra (赤芍藥) ⁴⁵⁾ , Glycyrrhizae Radix (甘草) ⁴⁷⁾ , Rehmanniae Radix (生地黃) ⁴⁸⁾ , Banhahubak-tang-kami (半夏厚朴湯加味) ⁵⁶⁾ , Ondam-tang with addition of Linderæ Radix (溫膽湯加烏藥) ⁵⁸⁾ |
| | c-Fos | Koamsimsin-whanwithoutCinnabarite (古庵心腎丸去朱砂方) ¹⁸⁾ , Cheongwhabosim-tang (清火補心湯) ¹⁹⁾ , Hwangryeonhaedok-tang (黃連解毒湯) ²⁰⁾ , MoutanCortex (牡丹皮) ⁴³⁾ , ForsythiaeFructus (連翹) ⁴⁴⁾ , GlycyrrhizaeRadix (甘草) ^{47,57)} , RehmanniaeRadix (生地黃) ⁴⁸⁾ , BupleuriRadix(柴胡) & PhysalidisHerba (酸漿) complex ⁶⁰⁾ |
| | ACTH | Samjeong-hwan (三精丸) ³⁸⁾ , Citri Reticulatae Viride Pericarpium (青皮) ⁴¹⁾ |
| | Enhance neuroplasticity | Jowiseungcheong-tang (調胃升清湯) ²⁶⁾ , Taraxci Herba (蒲公英) ⁵⁹⁾ |
| | Antioxidant | Gamiguibi-tang (加味歸脾湯) ⁴⁶⁾ , Bunsimgieum-gamibang (分心氣飲加味方) ⁴⁹⁾ , Gamisoyo-san (加味逍遙散) ⁵⁰⁾ , Soochim-tang-gagambang (小烏沈湯加減方) ⁵¹⁾ , Ondam-tang-kamibang (溫膽湯加味方) ⁵³⁾ , Magnolia officinalis (厚朴) ⁵⁴⁾ |
| Anti-inflammatory | Glycyrrhizae Radix (甘草) ⁵⁷⁾ | |
| Recover gene expression | Boshimgeonbi-tang (補心健脾湯) ²⁵⁾ | |
| Protein increase | Nelumbinis Semen (蓮子肉) ³²⁾ | |
| Prevention hippocampus damage | Banhahubak-tang-kami (半夏厚朴湯加味) ⁵⁶⁾ , Ondam-tang with addition of Linderæ Radix (溫膽湯加烏藥) ⁵³⁾ | |

5-HT: 5-hydroxytryptamine (serotonin), DA: Dopamine, NE: Norepinephrine, MAO: Monoamin oxidase, CRF: Corticotropin releasing factor, c-Fos: c-fos protein, ACTH: Adrenocorticotrophic hormone, BDNF: Brain-derived neurotrophic factor, ERK: Extracellular signal-regulated kinase, CREB: cAMP response element-binding protein, AMPA: α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid.

분비계, 신경계가 복합적으로 개입된 반응이며 다시 cytokine, HPA axis, 신경전달물질 모두에 영향을 준다⁶⁴.

위와 같은 가설들과 연관되어 TCA, MAOI, SSRI, glucocorticoid 수용체 길항제, cortisol 합성 억제제 등 다양한 항우울제가 개발되어 있으나 식욕부진, 불면, 성기능장애, 체중증가 등의 부작용이 동반되어¹⁵ 이러한 문제점을 보완하기 위해 안전하고 효과 좋은 우울증 치료제 개발이 요구되고 있다.

일반적으로 정신장애의 기전은 복잡하며 뇌뿐 아니라 다양한 전신기관의 기능이상과 연관되기 때문에 단일 기전의 약물만으로 충분한 효과를 나타내기 어렵다. 한약은 다양한 생리활성물질이 포함되어있어 다양한 메커니즘으로 치료효과를 나타낼 수 있다⁶⁵. 반하후박탕(半夏厚朴湯)의 항불안 작용은 후박의 주요 활성물질인 honokiol과 magnolol이 가지는 다중 기전의 약리학적 치료효과 때문임을 밝힌 연구⁶⁶, 우울증에 널리 활용되는 처방인 소요산(逍遙散)의 chronic unpredictable mild stress로 유발된 우울증 모델 쥐에서 아미노산과 포도당 불균형을 개선시키며⁶⁷, 해마와 대뇌피질의 BDNF⁶⁸와 전두엽과 해마부위에서 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA)을 증가시킴⁶⁹을 밝힌 연구 등 많은 연구자들이 독성이 적은 다중표적 항우울제를 개발하기 위해 한약을 연구하는 추세이다.

본 연구는 향후 임상에 활용 가능한 우울증 한방치료제 개발을 위한 기초 자료 조사로서, 국내 실험논문에서 사용된 한약 처방들의 항우울 효과와 더불어 그 기전에 대해 분석하는 것을 목표로 하여 동물 또는 세포 연구대상에 한약 제제를 중재로 삼아 우울증 치료에 적절한 평가도구를 사용한 논문 43편을 선정하고 연구대상, 중재내용, 평가방법, 기전, 주요 결과 등을 분석하였다.

우울증 치료 효과를 평가하기 위한 연구대상은 C57BL/6 mouse와 ICR mouse, SD rat, Wistar rat, P815 세포가 이용되었다. 류 등⁷⁰에 따르면 CMS처치 동물을 기존의 실험에서 자주 사용되는 스트레스에 강해 쾌감상실(anhedonia) 우울증 유발에 시간이 걸리는 SD rat⁷¹ 대신, 스트레스에 비교적 예민한 Wistar rat⁷²을 실험에 이용했다고 밝히고 있다. 본 연구에서 다른 43개의 논문 중에서는 단 1편의 연구에서만 Wistar rat을 사용하고 있으며, 이 두 종류의 rat이 스트레스 관련 실험에 어떤 영향을 미치는지 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

또한 in vitro 실험만 시행한 5편의 논문에서 연구대상으로 사용한 P815 세포는 F1 hybrid mice의 ascitic tumour에서 유래한 것으로 serotonin 및 histamine을 생합성, 저장 및 분비하며, tryptophan hydroxylase (TPH), aromatic L-amino acid decarboxylase (AAADC) 및 histamine 생합성 효소인 histidine decarboxylase를 발현하는 세포로⁷³ TPH, AAADC, monoamine oxidase (MAO), serotonin 등을 측정하여 우울증 효과를 확인하기에 적합한 세포이다.

우울증을 유발하기 위해 가장 많이 사용된 방법은 총 14편에서 시행된 FST, TST의 절망행동검사로 실험동물에게 강제수영, 구속 등의 강한 강도의 자극을 주어 우울증을 유발시키는 방법이다. FST와 TST는 우울증을 유발시키는 방법임과 동시에 우울증 평가방법으로도 쓰일 수 있어 FST를 우울증 유발 방법으로만 사용한 홍 등²¹을 제외한 나머지 13편의 논문에서는 절망행동검사를 이용하여 우울증을 유발시키면서 우울증에 대한 중재약물의 효과를 평가하였다. FST, TST는 빠르고 비용이 저렴한 비교적 간단한 약물 스크리닝 검사방법이지만 실험 재료와 도구 및 실험동물의 운동 부족이 결과에 영향을 미칠 수 있다는 단점이 있으며⁷⁴, 큰 사이즈와 무게를 가진 rat는 TST의 실험동물로서 적합하지 않아 TST는 mouse에 한정하여 시행할 수 있다⁷⁵. 유 등⁵⁴, 고 등⁵⁷, 이 등⁶⁰의 연구에서 실험동물로 SD rat을 사용했는데 TST의 결과에 어떤 영향을 미쳤을지에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

7편의 연구에서 시행된 chronic mild stress (CMS)는 백색소음 노출, 물 박탈, 물 및 사료 박탈 등의 저강도 스트레스를 반복자극하여 경미한 강도의 반복적 스트레스를 이용하여 우울증을 유발시키는 방법이다⁷⁶. 특히 이 등³²은 CMS 우울증 모델과 FST 우울증 모델을 모두 이용하였는데, 연자육(蓮子肉)이 강한 공포자극을 이용한 FST에서 유의한 결과를 얻었지만 CMS로 유발된 우울증 동물모델에서 OFT, 자당섭취량 검사를 실시한 결과 유의한 결과를 얻지 못한 것을 관찰함으로써 연자육(蓮子肉)은 만성적이고 경미한 스트레스에 의해 유발된 우울증보다 급격한 공포에 의해 유발된 우울증에 효과가 있음을 밝혔다. Immobilization stress (IMO)와 immobilization and cold stress (IMOC)는 실험동물을 구속하거나 비닐에 가둬 저온의 물에 담그는 정서적 스트레스 우울 모델로, 각 7편, 6편의 논문에서 이용되었다. 이 두가지 방법은 chronic restraint stress (CRS)에 속한다

고 할 수 있는데, CRS는 음식섭취, 불안, 체중의 변동이 혼한 단점이, CMS는 실험과정이 길고 복잡하며 재현이 어려운 단점이 있지만 CRS, CMS 모두 타당도가 높아 약물 스크리닝 검사에 적합하다.

중재약물은 단일제제의 효과를 알아본 논문이 21편, 혼합제제의 효과를 알아본 논문이 22편이었다. 김 등²⁷⁾은 인삼(人蔘)과 향부자(香附子)를, 이 등³⁹⁾은 형방도적산(荊防導赤散)과 양격산화탕(涼膈散火湯) 두 가지 중재약물을 함께 실험하였으며 설 등⁵³⁾의 온담탕가미방(溫膽湯加味方)과 이 등⁵⁸⁾의 온담탕가오약(溫膽湯加烏藥)은 반하(半夏), 진피(陳皮), 백복령(白茯苓), 지실(枳實), 죽여(竹茹), 생강(生薑), 대조(大棗), 감초(甘草)로 구성된 온담탕(溫膽湯) 기본방에서 오약(烏藥) 8 g 추가한 동일한 처방임이 확인되어, 총 43편의 연구를 통틀어 중복된 약물을 제외하고 총 42가지의 중재약물이 사용되었다.

중재약물에 쓰인 약제의 종류는 총 87가지였으며 그 중 감초(甘草)가 16회로 가장 많이 사용되었고 그 다음으로 향부자(香附子)가 9회로 많이 사용되었다. 감초(甘草)는 분심기음(分心氣飲), 청화보심탕(淸火補心湯), 가미귀비탕(加味歸脾湯) 등 총 14가지 혼합제제의 구성약물로 포함되었으며, 한의학적으로 화중완급(和中緩急), 윤편(潤脾), 해독(解毒), 조화제약(調和諸藥)하는 보기약(補氣藥)이다⁷⁷⁾. 약리학적으로 항염증, 항산화 작용을 하며 또한 estradiol과 유사하게 serotonin 재흡수를 억제하고 serotonin 신경계 기능을 조절하는 작용을 한다고 알려져있다⁷⁸⁾. 박 등⁴⁷⁾, 고 등⁵⁷⁾의 감초(甘草) 단일제제의 연구에서 감초(甘草)는 PVN에서 여러 약물이나 스트레스를 포함한 생리적 자극에 의해 발현되어 스트레스 및 스트레스와 관련된 우울증 연구에서 자주 관찰되어지는 지표인 c-Fos⁷⁹⁾를 감소시킬 뿐만 아니라 cytokine의 감소와 염증반응과 발생과정에서 중요한 transcription factor^{80,81)}인 I- κ B 발현의 증가를 보였다. LPS 자극에 의해 I- κ B가 인산화되어 NF- κ B와 분리된 후 핵 내로 이동해 유전자의 발현을 촉진함으로써 cytokine의 생성이 증가되는데^{80,81)}, 감초(甘草)는 I- κ B의 발현을 증가시킴으로써 NF- κ B의 활성을 억제시켜 c-Fos의 과다발현을 억제하는 한편 HPA axis에 작용하여 glucocorticoid 농도를 감소시키며 핵 내에서 유전자의 활동을 억제되는 방향으로 전환하여 cytokine의 합성을 억제시켜 항우울 효과를 나타내는 것으로 생각된다⁸²⁻⁸³⁾. 그러나 감초(甘草) 단일 약물

의 효과를 분석하기 위한 2편의 논문을 제외한 14편의 논문은 혼합제제의 구성약물로서 사용된 것으로 보아 감초(甘草)의 높은 사용 빈도는 감초(甘草)의 조화제약(調和諸藥) 효과 때문이라 생각된다.

향부자(香附子)는 보심건비탕(補心健脾湯), 시호억간탕(柴胡抑肝湯), 청심온담탕(淸心溫膽湯) 등 총 8가지 혼합제제의 구성약물로 포함되었으며, 한의학적으로 이기해울(理氣解鬱), 조정지통(調經止痛)하는 이기약(理氣藥)으로, 기병(氣病)의 총사(總司)라고도 불린다⁷⁷⁾. 또한 향부자는 일체의 기를 주관하여 육울(六鬱)을 해소시키고 경혈을 소통시키므로 모든 정신불쾌(精神不快), 정지억울(精志抑鬱) 및 간의 소설(疏泄) 작용이 실조(失調)되어 기결(氣結)을 초래하여 병이 되었을 때 필수적인 약재이다⁸⁴⁾. 한의학적으로 우울증은 칠정울결(七情鬱結)이나 기혈(氣血)의 울체(鬱滯)로 발생한다고 보았으므로⁸⁵⁾ 다수의 우울증 실험연구에 사용된 것으로 생각된다. 김 등²⁷⁾의 향부자(香附子) 단일제제 연구에서 향부자(香附子)의 항우울 효과는 serotonin 등의 신경전달물질을 분해하는 MAO⁸⁶⁾의 활성을 억제하고 serotonin의 실질적인 양을 증가시키는 기전을 통해 이루어진다는 것이 확인되었다.

이 등⁸⁷⁾, 우 등⁸⁸⁾의 연구에 따르면 중의학의 우울증 임상 연구에서 가장 많은 빈도로 사용한 약제는 시호(柴胡)였다. 시호(柴胡)는 화해표리(和解表裏), 소간(疏肝), 승양(升陽)하는 발산풍열약(發散風熱藥)이다. 스트레스 모델에서 기억력 감퇴를 회복시키며⁸⁹⁾, 스트레스로 인한 우울증 및 불안 행동을 개선시키고⁹⁰⁾, TST 실험에서 현저한 항우울 효과가 있는⁹¹⁾ 등 시호(柴胡)의 스트레스 또는 우울증에 대한 효과를 확인한 연구가 국내외에서 많이 보고되어 있다. 본 연구에서도 시호(柴胡)의 단일제제 연구 1편, 시호(柴胡)와 산장 복합제, 시호(柴胡)가 군약(君藥)으로 들어가는 시호억간탕(柴胡抑肝湯), 시호소간산(柴胡疏肝散)을 포함하여 비교적 많은 총 5편의 논문에서 시호(柴胡)를 중재약물로 사용하고 있다. 이는 한의학에서 우울증을 간울비허(肝鬱脾虛), 간울기체(肝鬱氣滯), 담미심구(痰迷心竅) 등으로 변증하므로⁹²⁾, 시호의 소간해울(疏肝解鬱)하는 효과가 우울증에 유효할 것으로 판단되어 사용된 것으로 생각된다. 홍 등²¹⁾의 시호(柴胡) 단일제제 연구에서 시호(柴胡)는 dopamine과 그 대사산물인 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), homovanillic acid (HVA), 그리고 norepinephrine을 증가시키는 기전을

통한 항우울 효과가 있을 것으로 확인되었다.

실험 평가를 위한 방법은 크게 육안적 관찰, 면역조직화학 분석, 생화학 분석, 혈액학적 분석, 분자생물학적 분석, 조직학적 분석, 조직화학적 분석으로 나눌 수 있었다. 이 중 가장 많이 사용된 방법은 35편의 연구에서 시행된 육안적 관찰방법으로 중재약물 처치 후 동물모델의 행동 및 신체적 변화 등을 통해 육안적으로 효과를 확인할 수 있는 방법이다. 육안적 방법 중에서도 FST가 30편으로 가장 많았는데, 이는 수조에 동물모델을 빠뜨려 강제로 수영을 하도록 시키며 움직임을 제한한 후 부동시간을 측정하여 우울증을 평가할 수 있는 검사법이다. FST는 항우울 효과를 검색하는 가장 기본적인 실험방법이며, 동물모델 우울증 유발 방법 중 비교적 편리하고 신뢰성 있는 모형으로 알려져 있어^{21,74} 다수의 연구에서 이용된 것으로 보인다. 박 등³⁷의 청심온담탕(淸心溫膽湯)을 제외한 나머지 29편의 연구에서 FST의 유의한 결과를 보여 각 중재약물의 항우울 효과를 입증하였다.

면역조직화학적 분석, 생화학 분석, 혈액학적 분석, 분자생물학적 분석, 조직화학적 분석방법은 주로 행동실험에서 항우울 효과를 보인 중재약물들의 효과 기전을 확인하거나 스트레스 및 우울증 관련 지표들의 변화를 통해 항우울 효과를 예상하는데에 이용되었다.

Monoamine 가설과 같이 serotonin, norepinephrine, dopamine 등의 catecholamine의 부족은 우울증 증상 유발에 중요한 요인이 된다⁸. 구기자(枸杞子)²⁴, 인삼(人蔘), 향부자(香附子)²⁷, 천왕보심단(天王補心丹)²⁸, 사역산(四逆散)²⁹, 칠복음(七福飲)³³, 분심기음가미방(分心氣飲)⁴⁹, 가미귀비탕(加味歸脾湯)⁴⁶, 죽여(竹茹)⁵², 후박(厚朴)⁵⁴, 반하후박탕(半夏厚朴湯)⁵⁶ 및 온담탕가오약(溫膽湯加烏藥)⁵⁸ 등 총 23가지의 중재약물들이 monoamine의 함량 증가 및 활성화를 통해 항우울 효과를 나타낼 것으로 확인되었다.

그 중 생지황(生地黃)이 구성약물로 포함된 시호역간탕(柴胡抑肝湯)³⁴은 dopamine뿐만 아니라 norepinephrine 계 대사작용을 통한 항우울 효과가 있을 것으로 확인된 반면, 생지황(生地黃) 단일 연구⁴⁸에서는 dopamine 대사에서만 유의한 효과를 보였으므로 시호역간탕(柴胡抑肝湯)의 항우울 기전을 더 상세히 살피기 위해 생지황(生地黃) 외 다른 구성약물과의 배합에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

또한 가미소요산(加味逍遙散)⁵⁰은 serotonin은 증가 경향성만 보일 뿐 오히려 serotonin 합성 촉매 효소인 TPH, AAADC⁹³는 감소하였으며, 소오침탕가감방(小烏沈湯加減方)⁵¹, 온담탕가미방(溫膽湯加味方)⁵³은 serotonin과 TPH를 포함하여 serotonin 수송단백질인 5-hydroxytryptamine transporter (5-HTT)⁹⁴를 감소시켜 이 약물들은 오히려 serotonin 분비에 긍정적인 영향 주지 못한다는 것이 확인되어 serotonin 활성을 목적으로 하는 우울증 치료에 유효하지 않은 것으로 밝혀졌다. 그러나 monoamine 가설만을 기준으로 항우울 유효성을 평가하는 것은 무리가 있으며 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) 소거활성 및 superoxide dismutase (SOD) 활성에 유의한 효과를 나타낸 것으로 보아 free radical로 인한 산화 스트레스의 관점에서는 항우울 효과를 기대해 볼만하므로 이와 관련된 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

자율신경계와 내분비계는 심신을 결합하는 대표적 경로가 된다⁹⁵. 스트레스는 먼저 대뇌피질에 영향을 주어 시상하부를 자극하고 뇌하수체자극호르몬이 생성되어 전신의 내분비계에 영향을 미치게 되고 시상하부-뇌하수체-부신피질축(HPA axis)이 항진된다⁹⁶. 즉, 급·만성 스트레스를 받게 되면 시상하부에서 CRF가 생성되어 뇌하수체에서 ACTH를 분비하도록 자극하며, 이 ACTH가 부신피질에 작용해 cortisol, corticosterone 등의 glucocorticoid를 분비하게 하여 해마를 손상시킨다⁸. 그러므로 중재약물이 HPA axis를 억제시킨다면 항우울 효과를 기대할 수 있다. 고암심환거주사방(古庵心腎丸去朱砂方)¹⁸, 청화보심탕(淸火補心湯)¹⁹, 황련해독탕(黃連解毒湯)²⁰, 치자(梔子)⁴², 연교(連翹)⁴⁴, 적작약(赤芍藥)⁴⁵, 생지황(生地黃)⁴⁸, 반하후박탕(半夏厚朴湯)⁵⁶, 감초(甘草)⁵⁷, 온담탕가오약(溫膽湯加烏藥)⁵⁸ 등 23개의 중재약물이 corticosterone, CRF, ACTH, c-Fos를 감소시킴으로써 항우울 효과를 나타낼 것으로 확인되었다.

최근의 연구들에서 뇌의 일부 영역에서 뉴런의 새로운 생성이 일어난다는 것을 밝혀, 신경가소성(neuroplasticity)에 대한 이론들이 각광받고 있다^{8,97,98}. 신경가소성이란 뇌 신경세포들의 연결망이 환경과 상호작용을 하며 각종 변화를 일으키는 것으로 신경발생, 시냅스 리모델링, 축색발아, 장기 강화 등이 포함된다⁹⁹. 이러한 신경가소성에는 brain-derived neurotrophic factor (BDNF), extracellular signal-regulated kinase (ERK), cAMP response element-

binding protein (CREB)과 같은 물질들이 작용한다^{100,101}. 또한 일반적으로 항우울제 투여 시 serotonin의 양이 증가되어 수용체를 활성화하고 BDNF, ERK, CREB의 발현이 증가된다¹⁰². 구 등⁵⁹의 연구에서 포공영(蒲公英)은 해마부위의 BDNF, ERK, CREB의 발현을 증가시킨다는 것이 확인되어 함께 시행된 FST, TST에서의 유의한 결과들과 아울러 신경 가소성을 통한 항우울 효과가 있음을 밝혔다.

BDNF의 발현을 증가시키고 해마의 신경발생 및 신경 발아를 자극하는 AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) glutamate 수용체의 활성화¹⁰³는 우울증의 새로운 치료제로서의 가능성이 있을 것으로 여겨지고 있다¹⁰⁴. 김 등²⁶의 연구에서 조위승청탕(調胃升清湯)이 AMPA GluR1 수용체 P2 분획을 증가시켰으므로 이 약물이 glutamic acid 신경계 시냅스에 작용하여 BDNF를 증가시켜 신경가소성을 통한 항우울 효과를 나타낼 것으로 기대할 수 있다.

이 등²⁵은 IMO stress 유발 시 스트레스에 의해 전반적인 세포 활성이 감소됨과 더불어 energy metabolism 관련, protein refolding 관련, pro-apoptotic 유발 세포신호 전달 매체 유전자들의 발현이 급격히 증가됨을 관찰하고, 보심건비탕(補心健脾湯)을 투여하였을 때 선정된 유전자들을 대상으로 한 RT-PCR 분석을 통해 mRNA 발현량이 변화되었던 유전자들이 유의성 있게 회복됨을 확인하여 보심건비탕(補心健脾湯)의 항우울 효과에 대한 유전학적 증거를 입증하였다.

연자육(蓮子肉)³²은 이차원 전기영동법(2-DE)를 이용한 프로티오믹스 분석에서 adenylosuccinate synthetase, cytochrome c oxidase polypeptide VIa-liver, mitogen-activated protein kinase 1, aldehyde dehydrogenase 등 총 4개 단백질을 유의하게 증가시킨 것을 보아 연자육(蓮子肉)의 우울증에 대한 효과는 신경전달물질 및 성호르몬의 활성화와 관련되어 있는 단백질의 증감을 통해 발현됨을 확인하였다.

온담탕가오약(溫膽湯加烏藥)은 정신적 스트레스가 자율신경에 실조를 초래하고 위장기능장애로 인한 담음(痰飲)을 생성시켜 나타나는 신경성 증상에 쓰는 대표 처방인 온담탕(溫膽湯)¹⁰⁵에 기울(氣鬱), 칠정육울(七情六鬱) 등에 활용되며 흥복부의 기체(氣滯)를 소창(疏暢)시키는 오약(烏藥)^{77,106}을 가미한 처방이다. 이 등⁵⁸의 연구에서 온담탕가오약(溫膽湯加烏藥)은 serotonin와 melatonin을 증가시킬 뿐만 아니

라 c-Fos 및 CRF를 감소시켜 FST에서의 항우울 효과에 대한 기전을 밝혔다. 그러나 설 등⁵³의 연구에서는 serotonin을 포함하여 TPH, 5-HTT를 감소시켜 오히려 serotonin 분비에 긍정적인 영향 주지 못한다는 것이 확인되었다. 이는 C57Bl/6 mouse를 이용한 이 등⁵⁸의 in vivo 연구와 P815 세포를 이용한 설 등⁵³의 in vitro 연구의 실험방법의 차이에서 비롯된 것으로 생각된다. 후후 중재약물에 대한 in vivo 및 in vitro 실험이 우울증 실험결과에 미치는 영향에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

김 등²⁷의 인삼(人蔘)과 향부자(香附子) 두 가지 중재약물을 함께 실험한 연구에서 인삼(人蔘)은 FST, TST, reserpine-유도 저체온증 억제효과, 항경련 및 수면연장시험에서는 유의한 효과를 보였지만 강력한 5-HIAA 함량 증가 및 MAO 억제활성으로 실질적 serotonin 양을 증가시킴으로써 항우울 작용을 나타내는 효과는 향부자(香附子)가 우수하다는 것을 밝혔다. 이는 실제 우울행동 감소 효과와 항우울 관련 생체 내 작용 효과가 다를 수 있음을 보여주는 결과라고 할 수 있다.

대부분의 연구에서 각 중재약물들에 대한 항우울 효과를 확인할 수 있었는데, 특히 천왕보심단(天王補心丹)²⁸은 FST 결과와 뇌 시냅스의 monoamine의 증가를 보다 정확히 증명할 수 있는 수치인 monoamine과 대사산물의 turnover ratio¹⁰⁷를 산출하여 비교했을 때 양성대조군 imipramine보다 더 높은 유의성을 보였으며, 부자(附子)⁴⁰ 메탄올 추출물은 양성대조군 amitriptyline보다 매우 우수한 MAO 활성을 억제시키는 효과를 보였다. 또한 항우울제의 부작용으로 나타나는 성기능 장애 평가를 위한 교미행동 측정 실험에서 양성대조군 fluoxetine과 hypericum perforatum은 실험동물의 교미행동 감소가 나타난 것에 비해 연자육(蓮子肉)³²에서는 교미행동 감소의 부작용이 나타나지 않았다. 또, 원지(遠志)²³와 우절(藕節)³⁰은 혈청내 ALT 함량을 감소시켜 스트레스에 의한 간 손상에 도움이 될 것으로 예상되었으며 인삼(人蔘)과 향부자(香附子)²⁷, 시호소간산(柴胡疏肝散)³⁵, 울금³⁶, 삼정환³⁸, 죽여⁵², 포공영⁵⁹에서는 기억력 저하, 불안, 공격성 증가 등 우울증에 동반되는 부가적인 증상에도 유의한 효과가 있는 등 일반 항우울제와 비견되는 한약제제의 우울증 치료제로서의 우수성을 확인할 수 있었다.

이번 우울증 개선 실험논문 분석을 통하여 향후 시행될

우울증 실험연구에 참고가 되고, 나아가 향후 임상에 활용 가능한 한방치료제 개발에 도움이 되었으면 한다.

V. 결론

국내 학술지에 게재되었던 한약의 항우울 효과에 대한 실험논문 43편을 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 연구대상은 Sprague-Dawley rat을 사용한 연구가 28편으로 가장 많았으며, 우울증을 유발한 방법으로는 절망행동검사인 FST가 14편으로 많이 사용되었다.
2. 중재약물은 단일제제를 이용한 논문이 21편, 혼합제제를 이용한 논문이 22편이었다.
3. 우울증 치료 소재로 약재의 사용 빈도는 감초(甘草)가 16회로 가장 많았고 향부자(香附子) 9회, 반하(半夏), 복령(茯苓), 생강(生薑), 진피(陳皮), 치자(梔子) 7회 등의 순서였다.
4. Monoamine 활성 기전, 우울증 관련 신경호르몬 분비 억제 기전을 통한 항우울 작용을 하는 중재약물이 각 23가지로 가장 많았다.

REFERENCES

1. Min SG. Modern Psychiatry 6th ed. Seoul:Ilchokak. 2015:321-9.
2. WHO. Depression and Other Common Mental Disorders-Global Health Estimates. World Health Organization. 2017.
3. Hong JP. The 2016 Epidemiological Survey of Mental Disorders Among Korean Adults. Seoul : Seoul National University College of Medicine. 2016.
4. Sapin C., Fantino B., Nowicki M.-L., Kind P. Usefulness of EQ-5D in Assessing Health Status in Primary Care. Health and Quality of Life Outcomes. 2004;2(1):1-8.
5. Stewart WF, Ricci JA, Chee E, Hahn SR, Morganstein D. Cost of Lost Productive Work Time Among US Workers with Depression. JAMA 2003;289:3135-44.
6. Egede LE, Bishu KG, Walker RJ, Dismuke CE. Impact of diagnosed depression on healthcare costs in adults with and without diabetes: United States, 2004-2011. J Affect Disord 2016;195:119-26.
7. World Health Organization. Pharmacological Treatment of Mental Disorders in Primary Health Care. Geneva: World Health Organization; 2009.
8. Korean Society for Affective Disorders. Text book of depressive disorders 1st ed. Seoul:Sigmapress. 2012: 53-65, 162-3.
9. Uher R, Mors O, Rietschel M, Rajewska-Rager A, Petrovic A, Zobel A et al. Early and delayed onset of response to antidepressants in individual trajectories of change during treatment of major depression: a secondary analysis of data from the Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression (GENDEP) study. J Clin Psychiatry. 2011;72:1478-84.
10. Mrazek DA, Hornberger JC, Altar CA, Degtiar I. A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996-2013. Psychiatr Serv. 2014;65:977-87.
11. The Korean Neuropsychiatric Association. Textbook of neuropsychiatry 2nd ed. Seoul:Jungang Publisher. 2005:164-80.
12. Oh HM, Kim SW, Oh YT, Son CG, Lee JS. A comparative study on physiopathology of depression by Korean medicine and conventional medicine. Journal of Haehwa Medicine. 2017;26(1):11-8.
13. Ahmed HM. Ethnomedicinal, Phytochemical and Pharmacological Investigations of Perilla frutescens (L.) Britt. Molecules. 2018;24(1):1-23.
14. Yuan QJ, Li Y, Deng XF, Shi HW, Zhao ZW, Wang CY, Feng WG, Guo JY, Guo RJ. Effects of Xingpi Kaiyu Fang on ATP, Na/K-ATPase, and Respiratory Chain Complexes of Hippocampus and Gastrocnemius Muscle in Depressed Rats. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2019;2019:1-12.
15. Adeoluwa AO, Aderibigbe OA, Agboola IO, Olonode TE, Ben-Azu B. Butanol Fraction of Olax Subscorpioidea Produces Antidepressant Effect: Evidence for the Involvement of Monoaminergic Neurotransmission. Drug Res (Stuttg). 2019;69(1):53-60.
16. Farahani MS, Bahramsoltani R, Farzaei MH, Abdollahi M, Rahimi R. Plant-derived Natural Medicines for the Management of Depression: an Overview of Mechanisms of Action. Reviews in the Neurosciences. 2015;26(3): 1-17.
17. Hirshler Y, Doron R. Neuroplasticity-related Mechanisms Underlying the Antidepressant-like Effects of Traditional Herbal Medicines. European Neuropsychopharmacology. 2017;27(10):945-58.
18. Lee JH, Kim JW, Whang WW, Kim HT. The Effects of Koamsimsinwhan(without Cinnabarite) on Depression in Chronic Mild Stress(CMS)-treated Rats. J. of Oriental Neuropsychiatry. 2002;13(2):107-19.
19. Cho CH, Kim JW, Kim EJ, Kim HJ, Kim HT, Whang WW. Effects of Chengwhabosimtang on Depression, Anxiety, TH and c-Fos of the Brain in the Model Rats. J. of Oriental Neuropsychiatry. 2003;14(2):61-78.
20. Chung SY, Kim JW, Lee JR, Jang HH, Kim HT, Whang WW. Effects of Hwangryeonhaedoktang on Depression and c-Fos Expression in Paraventricular Nucleus of the Brain in the Chronic Mild Stress Treated Rats. J. of

- Oriental Neuropsychiatry. 2003;14(1):1-16.
21. Hong SY, Park SD. The Effects of Bupleurum Falcatum L. on the catecholamines of Depression Rat Model. Kor. J. Herbology. 2003;18(4):245-53.
 22. Hong SW, Whang WW. The Effects of Hwangryeonhaedoktang on Morris Water Maze and Tyrosine Hydroxylase Expression in Ventral Tegmental Area Locus Coeruleus of the Chronic Mild Stress Animal Model of Depression. J. of Oriental Neuropsychiatry. 2003;14(1):27-44.
 23. Kim KH, Jeong HW, Lee DW, Kim JS, Kim YG, Cho SI. Effects of Radix Polygalae Extract on Sociopsychological Stress. Kor. J. Herbology. 2003;18(1):99-108.
 24. Lee DK, Gwak DG, Park SD. Antidepressant Effect of Licium Chninese Mill. and Its Influence on Influence on Indoleamine and Its Metabolite of Depression Model Rat. The Korean Journal of Medical Prescription. 2003;11(2):185-96.
 25. Lee HC, Yeom MJ, Kim GH, Choi KD, Lee SH, Shim IS et al. Gene Expression Analyses in Hypothalami of Immobilization-stressed and BoshimgeonbiTang-treated Mice Using cDNA Microarray. Korean J. Oriental Physiology & Pathology. 2003;17(6):1393-403.
 26. Kim KO, Whang UW, Kim JW, Kim HT, Chi SE, Kim WR. The Effects of Jowiseuncheongtang Versus St. John's Wort in the Chronic Mild Stress Model of Depression in Rats. J. of Oriental Neuropsychiatry. 2004;15(1):43-64.
 27. Kim IJ, Lee DW. Experimental Study on the Antidepressant Effect of Ginseng Radix Alba and Cyperi Rhizoma. J. of Oriental Neuropsychiatry. 2004;15(1):101-19.
 28. Park JH, Bae CW, Tun HS, Hong SY, Park SD. Antidepressant Effect of Chungwangboshimdan and Its Influence on Monoamines. The Korean J. of oriental Medical Prescription. 2004;12(2)77-93.
 29. Shin HS, Kweon YM, Park SD. Antidepressant Effect of Sayuksan and Its Influence on monoamines Depression Model Rats. Kor. J. Herbology. 2004;19(2):71-82.
 30. Won HY, Kim SY, Kim EJ, Lee DW. Effects of Nodus Nelumbinis Rhizomatis Extracts on Sociopsychological Stress in Mice. J. of Oriental Neuropsychiatry. 2004;15(2):149-58.
 31. Kang YG, Lee TH. Liriopsis Tuber Improves Stress-induced Memorial Impairments in Rats. Kor. J. Herbology. 2006;21(2):63-75.
 32. Lee JW, Honf MC, Shin MK, Bae HS. Comparison of Nelumbinis Semen Extract with Hypericum Perforatum and Fluoxetine in Animal Model of Depression. Korean J. Oriental Physiology & Pathology. 2006;20(4):830-43.
 33. Shim IS, Kim JK, Koo BS. Anti-depressant Effect of Chilbokum Under the Forced Swimming Test in Rats. Korean J. of Oriental Medicine. 2006;27(4):191-7.
 34. Jo YK, Lee TH. Anti-stress Effects of Sihoueokgantang in the Passive Avoidance Test and the Forced Swimming Test. The Korean Journal of Medical Prescription. 2007;15(2):147-60.
 35. Jung MH, Lee TH. Anti-stress Effects of Sihosogansan in the Passive Avoidance Test and the Forced Swimming Test. Kor. J. Herbology. 2007;22(2):127-35.
 36. Lee JY, Kim YR, Whang MJ, Koo BS, Kim GW. Experimental Study on the Antidepressant Effect of Radix Cucumae. J. of Oriental Neuropsychiatry. 2007;18(2):45-55.
 37. Park JS, Lee I, Jung YG, Kim GW, Koo BS. Experimental Study on the Antidepressant Effect of Cheongsimondamtang. J. of Oriental Neuropsychiatry. 2007;18(1):1-14.
 38. Lee ST, Kim GW, Koo BS. Experimental Study on the Antidepressant Effect of Sam-Jeong-Hwan. J. of Oriental Neuropsychiatry. 2008;19(3):101-15.
 39. Lee SY, Choi AR, Ha JH, Lee JH, Kim PJ, Goo DM. An Experimental Study on the Anti-stress Effect by Soyangin Hyeongbangdojeok-san and Yanggyeoksanhwatang. J. of Sasang Constitutional Medicine. 2008;20(3):151-63.
 40. Chang MK, Kim GW, Koo BS. Anti-depressant Effect of the Extracts of Aconitum carmichaeli. J. of Oriental Neuropsychiatry. 2009;20(3):49-64.
 41. Park SH, Lee TH. Effects of Citri Reticulatae Viride Pericarpium on the Changes of Tyrosine Hydroxylase and ACTH in the Forced Swimming Test. Kor. J. Herbology. 2009;24(1):141-50.
 42. 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 Medical Prescription. 2009;17(1):163-73.
 43. Sung YS, Lee TH. Effects of Moutan Cortex on Corticotropin-Releasing Factor, c-Fos and Tyrosine Hydroxylase in Forced Swimming Test. The Korean Journal of Medical Prescription. 2009;17(1):129-40.
 44. Kim HJ, Lee TH. Effects of Forsythiae Fructus on CRF, c-Fos and TH in the Forced Swimming Test. The Korean Journal of Medical Prescription. 2010;18(1):155-67.
 45. Min NK, Lee TH. Effects of Paeoniae Radix Rubra on CRF, c-Fos and TH in the Forced Swimming Test. Kor. J. Herbology. 2010;25(4):61-7.
 46. No DJ, Jung IC. Study on Effect to Serotonin Metabolism of Gamiguibi-tang on P815 Cell. J. of Oriental Neuropsychiatry. 2010;21(1):1-11.
 47. Park HJ, Shim HS, Lee TH. Neural Mechanisms Underlying Antidepressant-Like Effects of Glycyrrhizae Radix in Rats. Korean J. Oriental Physiology & Pathology. 2010;24(6):1053-8.
 48. Park JB, Lee TH. Effects of Rehmanniae Radix on HPA Axis System and Catecholaminergic System in FST. The Korean Journal of Medical Prescription. 2010;18(1):133-44.
 49. Lim JW, Jung IC, Lee SR. The Effects of BunSimGiEumGami-Bang (Fenxingqinjiameifang) on

- Serotonin of P815 cell. *J. of Oriental Neuropsychiatry*. 2011;22(2):147-62.
50. Sim TK, Junf IC, Lee SR. The Effect of Gamisoyo-san (Jiaweixiaoyaosan) on Serotonin Metabolism. *J. of Oriental Neuropsychiatry*. 2011;22(1):37-51.
 51. Hwang JY, Lee SR, Jung IC. Effects of So-Ochim-tang-Gagam-bang on Oxidative Stress and Serotonin Metabolism in P815 Cells. *Korean J. Oriental Physiology & Pathology*. 2013;27(4):422-30.
 52. Lyu YS, Park JM, Ko IS, Kang HW, Lyu YS. The Anxiolytic, Anti-Depressive Effects Using Bambusae Caulisin Taeniam Extract in Rat Chronic Immobilization Stress Model. *J. of Oriental Neuropsychiatry*. 2013; 24(3):293-308.
 53. Seol SH, Lee SR, Jung IC. The Effects of OnDam-tang-Kami-bang (ODK) in Antioxidant and Serotonin Metabolism Testing on P815 Cell. *J of Oriental Neuropsychiatry*. 2013;24(2):189-200.
 54. You JY, Woo C, Jeong HR, Choi JH, Lee UJ. Experimental Study on the Antidepressant Effects of Magnolia Officinalis Extracts. *Korean J. Orient. Int. Med*. 2013;34(3):256-66.
 55. Kang MG, Lim YH, Im AR, Nam BS, Chae SW, Lee MY. Antidepressant-like Effects of Nelumbo Nucifera Leaves Extract in Chronic Mild Stress Model. *Kor. J. Herbology*. 2014;29(2):7-13.
 56. Kim KK, Lee SR, Jung IC. The Anti-Depressive Effects of BanHaHuBakTang-kami (BHHT) after Chronic Immobilization Stress in C57BL/6 Mice. *J. of Oriental Neuropsychiatry*. 2014;25(2):191-202.
 57. Ko SY, Kim DH, Lee TH. Effect of Glycyrrhizae Radix Water Extract on the depression induced by LPS in Rats. *Kor. J. Herbology*. 2014;29(5):9-16.
 58. Lee EH, Jung IC. Anti-Depressive Effects of OnDam-Tang with Addition of Linderæ Radix (ODT-L) after Chronic Immobilization Stress in C57BL/6 Mice. *Korean J. Oriental Physiology & Pathology*. 2014;28(4):403-10.
 59. Gu PS, Lee JH, Choi YH, Jung JW. Antidepressant effect of water extract of Taraxacum platycarpum through BDNF, ERK and CREB pathway. *Kor. J. Herbology*. 2015;30(3):13-7.
 60. Lee WH, Kim DH, Lee TH. Effect of Mixture extracted from Bupleuri Radix and Physalidis Herba on the LPS-induced depression in Rats. *Kor. J. Herbol*. 2015; 30(3):69-76.
 61. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th ed. Seoul:Hakjisa. 2015:163.
 62. Delgado PL. Depression: The Case for a Monoamine Deficiency. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2000; 61:7-11.
 63. Femina PV, B.A, E. SB, The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Major Depressive Disorder: A Brief Primer for Primary Care Physicians. *Prim Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*. 2001;3(4):151-55.
 64. Smith RS. The Macrophage Theory of Depression. *Med Hypotheses*. 1991;35(4):298-306.
 65. Liu L, Liu C, Wang Y, Wang P, Li Y, Li B. Herbal Medicine for Anxiety, Depression and Insomnia. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(4):481-93.
 66. Maruyama Y., Kuribara H., Morita M., Yuzurihara M., Weintraub S.T. Identification of Magnolol and Honokiol as Anxiolytic Agents in Extracts of Saiboku-to, an Oriental Herbal Medicine. *J. Nat. Prod*. 1998;61(1): 135-8.
 67. Gao X, Zheng X, Li Z, Zhou Y, Sun H, Zhang L, Guo X, Du G, Qin X. Metabonomic Study on Chronic Unpredictable Mild Stress and Intervention Effects of Xiaoyaosan in Rats Using Gas Chromatography Coupled with Mass Spectrometry. *J. Ethnopharmacol*. 2011;137(1):690-9.
 68. Peng X., Zeng N., Gong X.P., Gou L., Liu J.W. Study on the BDNF/CREB Signal Mechanism of Antidepressant Effect of Xiaoyao Powder. *Pharmacol. Clin. Chin. Mater. Med*. 2012;28:9-12.
 69. Jia G.C., Zheng X.Y., Zhou Y.Z., Tian J.S., Qin X.M. Effects of Xiaoyaosan on Chronic Unpredictable Mild Stress Model in Rats. *Chinese J. Exper. Trad. Med. Formulae*. 2011;17:150-4.
 70. Ryu JM, Hwang UW, Kim JW, Chi SE, Kim EJ, Park EH. The Effects of Jowiseuncheongtang Versus Fluoxetine in the Chronic Mild Stress Model of Depression in Rats. *J. of Oriental Neuropsychiatry*. 2004;15(1):27-41.
 71. McGuirk J, Muscat R, Willner P. Effects of Chronically Administered Fluoxetine and Fenfluramine on Food Intake, Body weight and the Behavioral Satiety Sequence. *Psychopharmacology*. 1992;106(3):401-7.
 72. Marona LD, Nichols DE. The Effect of Selective Serotonin Releasing Agents in the Chronic Mild Stress Model of Depression in Rats. *Stress*. 1997;2(2):91-100.
 73. Schindler R, Day M, Fisher GA. Culture of neoplastic mast cells and their synthesis of 5-hydroxytryptamine and histamine in vitro. *Cancer Res*. 1959;19(1):47-51.
 74. Wang QZ, Timberlake II MA., Prall K, Dwivedi Y. The Recent Progress in Animal Models of Depression. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2017;77:99-109.
 75. Steru L., Chermat R, Thierry B, Simon P. The Tail Suspension Test: a New Method for Screening Antidepressants in Mice. *Psychopharmacology*. 1985; 85(3):367-70.
 76. Muscat R, Papp M, Willner P. Reversal of Stress-induced Anhedonia by the Atypical Antidepressants, Fluoxetine and Maprotiline. *Psychopharmacology*. 1992;109(4):433-8.
 77. The Textbook Compilation Committee of Herbalogy of Oriental Medical Schools in Nation. *Herbalogy*. Seoul: Younglim Publisher. 2008:186-8,396-7,398-400,583-5.

78. The Compilation Committee of Pharmacology of Oriental Medicine. *Pharmacology of Oriental Medicine* 4th ed. Seoul:Shinilbooks. 2015:135-41,824-6.
79. Ingvarsdn BK, Laursen H, Olsen UB, Hansen AJ. Possible mechanism of c-Fos expression in trigeminal nucleus caudalis following cortical spreading depression. 1997;72(3):407-15.
80. Jacob MD, Harrison SC. Structure of an I κ B/NF κ B complex. *Cell*. 1998;95(6):749-58.
81. Kim DS. A novel mechanism for constitutive NF- κ B activation: I- κ B α depletion by transglutaminase 2 and μ -calpain occurs in parallel with the ubiquitin-proteasome pathway. Sungkyunwan University. 2011.
82. Robert Ader. *Psychoneuroimmunology*. Burlington : Elsevier. 2007:50-4,66-71,281-318.
83. Fujioka S, Niu J, Schmidt C, Sclabas GM, Peng B, Uwagawa T, Li Z, Evans DB, Abbruzzese JL, Chiao PJ. NF- κ B and AP-1 Connection: Mechanism of NF- κ B-Dependent Regulation of AP-1 Activity. *Mol Cell Biol*. 2004;24(17):7806-19.
84. Shin CG. *Catechetical herbology*. Seoul:Sungbosa. 1992;193.
85. Kang HW, Jang HH, Moon HC, Hwang YJ, Lyu YS. A Study on the Oriental-medical Understanding of Depression. *J. of Oreintal Neuropsychiatry*. 2001;12(2): 1-15.
86. Bogdanski DF., Weissbach H, Udenfriend S. The Distribution of Serotonin, 5-hydroxytryptophan Decarboxylase, and Monoamine Oxidase in Brain. *Journal of Neurochemistry*. 1957;1(3):272-8.
87. Lee JE, Kwon YJ, Cho SH. A Review of Clinical Studies with Herbal Medicine for Depression - Based on Randomized Controlled Clinical Trial -. *J. of Oriental Neuropsychiatry*. 2011;22(4):31-9.
88. Woo JA, NAM YJ, Park YJ, Kwon YK. Review of Recent Clinical Trials for Depression in Traditional Chinese Medicine-Based on Randomized Controlled Trials and Systematic Reviews-. *J Physiol & Pathol Korean Med*. 2015;29(6):458-66.
89. Lee B, Shim I, Lee H, Hahm DH. Effect od Bupleurum Falcatum on the Stress-induced Impairment of Spatial Working Memory in Rats. *Biol Pharm Bull*. 2009;32(8): 1392-8.
90. Lee B, Yun HY, Shim I, Lee H, Hahm DH. Bupleurum Falcatum Prevets Depression and Anxiety-like Behaviors in Rats Exposed to Repeated Restraint Stress. *J Microbiol Biotechnol*. 2012;22(3):422-30.
91. Kwon SO, Lee B, Kim MH, Hahm DH. Antidepressant-like effect of the methanolic extract from Bupleurum falcatum in the tail suspension test. *Prog Neuro-psychoph*. 2009;34(2):265-70.
92. Kang HW, Jang HH, Kang IS, Moon HC, Hqang YJ, Lyu YS. A Study on The Oriental-medical Understanding of Depression. *Journal of Oriental Neuropsychiatry*. 2001; 12(2):1-15.
93. Lovenberg, W., Bourgojn, S., Hery, F., Sjoerdsas, A. Tryptophan Hydroxylation; Measurement in Pineal Gland, Brain Stem and Carcinoid Tumor. *Science*. 1967;155: 217-9.
94. Blakely, R.D., Felice, K., Hartzell, H. Molecular Physiology of Norepinephrine and Serotonin Transporters. *The Journal of Experimental Biology*. 1994;196:263-81.
95. Cannon WB. *The wisdom of the body*. New York:Norton and Company Inc. 1963;19-40.
96. Whang WW. *Psychosomatic*. Seoul:Henglim Publishing Co. 1985:21-7.
97. D'Sa C, Duman RS. Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disord* 2002;4:183-94.
98. Pittenger C, Duman RS. Stress, Depression, and Neuroplasticity: A Convergence of Mechanisms. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:88-109.
99. Mesulam MM. Neuroplasticity Failure in Alzheimer's Disease: Bridging the gap between plaques and tangles. *Neuron*. 1999;24:521-9.
100. Lv XF, Sun LL, Cui CL, Han JS. NAc Shell Arc/Arg3.1 Protein Mediates Reconsolidation of Morphine CPP by Increased GluR1 Cell Surface Expression: Activation of ERK-Coupled CREB is Required. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2015;18(9):1-10.
101. Wan L, Xie Y, Su L, Liu Y, Wang Y, Wang Z. RACK1 affects morphine reward via BDNF. *Brain Res*. 2011; 1416:26-34.
102. Takano K, Yamasaki H, Kawabe K, Moriyama M, Nakamura Y. Imipramine induces brain-derived neurotrophic factor mRNA expression in cultured astrocytes. *J Pharmacol Sci*. 2012;120(3):176-86.
103. Duman RS. Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *Neuromolecular Med*. 2004;5:11-25.
104. Alt A, Witkin JM, Bleakman D, AMPA receptor potentiators as novel antidepressants. *Curr Pharm Des*. 2005; 11:1511-27.
105. Kang SS. *Baleun Bangjehag*. Seoul: Daeseong munh-wasa;1996;128.
106. Ju, Y.S. *Ungok Herbology*. Jeonju: Woosuk Press. 2013:827.
107. Butterweck V, Bockers T, Korte B, Wittkowski W, Winterhoff H. Long-term effects of St. John's wort and hypericin in monoamine levels in rat hypothalamus and hippocampus. *Brain Res*. 2002 Mar. 15;930(1-2):21-9.