大韓韓方內科學會誌:第18卷 第2號
K.I.M.S. Vol.18, No.2, 1997.

六味地黃湯이 腦組織의 生化學的 變化에 미치는 影響

圓光大學校 韓醫科大學 內科學敎室

李英九 · 李 寅 · 文炳淳

Ⅰ. 緖 論

六味地黃湯은 宋代 錢[41]의 《小兒藥證直訣》에 地黃圓이라고 처음 수록되어 "腎怯失音, 顖開不合, 神不足, 目中白睛多, 面色晄白等을 治療한다" 고 하였으며, 이후 歷代醫書에서 頭暈, 健忘, 失眠, 記憶力減退, 不寐, 耳鳴耳聾, 腰膝酸軟, 盜汗遺精, 骨蒸潮熱, 消渴 等의 病症에 활용되어 왔다[1-3,11,26,36,3,48,51].

腎은 精을 藏하고[9,17,23,29,37] 精은 髓를 生하며[50] 髓는 骨을 養하여 骨骼系의 運動에 關與하고[4,6,16,24,42,49], 髓之海인 腦는 骨髓로부터 滋養化生하여 精神思考活動을 主觀하므로[4,10,16,42,49,50] 腎陰虧損하여 腎精이 虛少해지면 骨髓의 化源이 不足해지고[4,6], 腦髓를 充足하지 못하여 髓海가 空虛해져서[14,20,43,50] 腰膝酸軟無力, 運動遲緩, 頭暈, 耳鳴耳聾, 健忘, 失眠, 不寐, 憔悴羸弱, 精神恍惚, 痴呆 等의 病症이 나타난다[1-2,4-6,10,13-14,16,20,24,26,28,39, 42-45,47,49-52].

한편, 腦의 老化에 대하여 韓醫學에서는 나이가 많아지면 氣血不足과 腎精의 虧虛로 髓海不足을 惹起하여 腦髓가 漸次로 空虛해진다고 表現하고 있으며[20,47], 西洋醫學에서는 腦의 彌滿性 萎縮과 腦神經細胞의 消失 등 腦의 器質的 變性과 腦의 各種 神經傳達物質의 減少 등 腦의 退行性 變化로 因하여 發生하는 것으로 認識하고 있다[8,15,32,60,75].

六味地黃湯은 補陰하는 熟地黃, 補脾胃, 益肺腎하는 山藥, 補益肝腎, 澁精斂汗하는 山茱萸, 利水滲濕, 健脾補中, 寧心安神하는 白茯苓, 淸熱凉血, 活血行瘀하는 牡丹皮, 利水滲濕, 泄熱시키는 澤瀉로 構成되어[1-2,18,26,33,46,51] 滋陰補腎시키는 效能이 있어서[1-2,18,26,33, 46,48,51] 腎陰虧損으로 因한 疾患에 廣範圍하게 活用되고 있는 處方이다[33].

六味地黃湯에 대한 實驗硏究로는 李[71]의 腎性高血壓 白鼠의 血壓 및 血漿 Renin活性度에 미치는 影響, 金[57]의 Rat의 成長 및 血淸 總 Cholesterol含量에 미치는 影響, 邊[65]의 마우스의 體液性 및 細胞性 免疫反應에 미치는 影響, 權[54]의 卵巢를 切除한 白鼠의 성호르몬에 미치는 影響 等 多數의 硏究가 報告되고 있으나[53,55-56,62,64,66-68,73-74,76], 六味地黃湯이 腦組織의 生化學的 變化에 대한 硏究報告는 아직 접하지 못하였다.

이에 著者는 六味地黃湯이 腦의 退行性變化에 따른 腦組織의 生化學的 變化에 미치는 影響을 알아보기 위하여 老化白鼠에 여러 濃度의 六味地黃湯 抽出液을 투여하여 noradrenaline, dopamine 等의 catecholamines와 serotonine, amino acids, free radical scavenging activity, malondialdehyde量을 觀察한 바 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

Ⅱ. 實驗材料 및 方法

1. 材料

1) 動物

本 硏究에 사용된 動物은 圓光大學校 韓醫科大學 動物飼育室에서 사육된 24개월 이상된 male Wistar rat를 老化白鼠로 選定하여 사용하였다. 實驗期間 동안 물과 배합사료는 자유롭게 먹을 수 있도록 하였으며, 12시간 간격으로 명암을 조절하고, 21-23℃ 溫度와 45% 內外의 일정한 濕度를 유지하여 사육하고 일주일 이상 實驗室 環境에 적응시킨 후 實驗에 사용하였다.

2) 藥材

本 實驗에 사용한 六味地黃湯의 處方內容은 《東醫寶鑑》[51]에 依據하였으며, 藥材는 圓光大學校 附屬益山韓方病院에서 嚴選購入하여 사용하였고, 1貼의 內容과 分量은 다음과 같다.

Prescription of Yukmijihwangtang

韓藥名	生藥名	重量
熟地黃	Rhizoma Rehmanniae	15.000g
山　藥	Rhizoma Dioscoreae	7.500g
山茱萸	Fructus Corni	7.500g
白伏苓	Poria	5.625g
牧丹皮	Moutan Cortex Radicis	5.625g
澤　瀉	Rhizoma Alismatis	5.625g
總　量		46.875g

2. 實驗方法

1) 檢液의 調製

六味地黃湯 粉末 500 g을 蒸溜水 3,000 mℓ와 함께 환저플라스크에 넣고 冷却器를 附着하여 2시간동안 電熱器로 煎湯한 후 3,000 rpm에서 20분간 遠心分離하여 上淸液을 取한 다음, 濾過紙로 여과한 濾液을 減壓回轉蒸發器를 이용하여 減壓濃縮한 후 凍結乾燥器에서 24시간 凍結乾燥하여 건조엑기스 85.5 g을 製造하였다. 이 건조엑기스를 蒸溜水로 再調整하여 사용하였으며, 試料는 細胞에 투여하기 전에 1.2, 0.8, 0.45, 0.2 (㎛) pore size의 micro filter(Milipore)를 이용하여 濾過滅菌하였다.

2) Catecholamines와 Serotonine의 測定

① 動物과 試料의 투여 : 24개월된 雄性의 Wistar rats를 老化白鼠로 選定하여 일정한 溫度와 濕度가 유지되고 12시간 간격으로 명암이 조절되는 實驗室에서 물과 飼料만을 자유롭게 먹게 하면서 飼育한 對照群과 여러 濃度의 六味地黃湯 抽出液을 함께 투여한 實驗群으로 나누어 實驗을 실시하였다. 六味地黃湯 抽出液은 물에 희석하여 3개월 동안 투여하였다.

② 腦組織의 解剖 및 切開 : 試料의 투여가 끝난 動物을 cage에서 꺼낸 즉시 頸椎脫臼法에 의하여 處置하고, 腦組織을 분리하여 液體窒素에 凍結한 후 -80℃의 defreezer에 보관하여 사용하였다. 腦組織을 절개하기 3시간 전에 -15℃의 cold box에 보관하여 절개가 쉽고 일정하게 할 수 있도록 한 후 -10℃가 유지되는 cryomicrotome 안에서 腦組織을 절개하였다. 腦組織을 500 ㎛의 두께로 관상봉합선상으로 薄切하였다. 성공적으로 절개한 薄片을 미리 冷凍保管한 內部直徑이 3-5 ㎜ 되는 needle을 사용하여 Stevens 등의 方法으로 cortex, striatum, hippocampus, hypothalamus, mid-brain, pons-medulla oblongata와 cerebellum 등을 구분하여 組織을 取하였다. 組織標本은 다시 air-tight plastic tubes에 넣어 -80℃에 보관하였다가 2개월 안에 사용하였다.

③ Catecholamines와 Serotonine의 分析 : noradrenaline, dopamine, serotonine 등을 high performance liquid chromatography(HPLC)[77]에 의하여 測定하였다. 즉, 腦組織을 0.4 M $HClO_4$에 均質化해서 遠心分離하고, 上淸液을 取한 후 0.4 M K_2CO_3를 사용하여 pH 6.5-6.8로 調整하여 遠心分離하고, amberlite column에 걸어 分劃을 얻은 후 HPLC 法으로 分析하였다(Fig.1).

Brain tissue was homogenized in 3 ㎖ of 0.4*M* $HClO_4$ with 150 ㎍ dihydroxybenzylamine(DHBA) and 75㎍ *p*-hydroxyphenylacetic acid (PHPA) as internal standards.

↓ Centrifuged at 10,900 × g for 20 min

Supernatant solution was adjusted to pH 6.3-6.8 with 0.4*M* K_2CO_3

↓ Centrifuged at 500 × g for 5 min

Clean supernatant was placed on a column of Amberlite CG-50 (height, 25 min; internal diameter, 3 ㎜)

↓

Wash the column with 0.2 ㎖ of H_2O

↓

Wash the column with 3.5 ㎖ of H_2O

↓

Wash the column with 0.1 ㎖ of 0.6*M* HCl containing 0.01% of cysteine(sol. A)

↓

Elute with 0.7 ㎖ of sol. A

↓

Take 30 ㎕ for HPLC analysis(Noradrenaline, Dopamine, Serotonine, DHBA) Mobile phase: 0.1*M* KH_2PO_4/H_2O containing 3% CH_3OH and 0.1*M* KH_2PO_4/H_2O containing 10% CH_3OH

Fig. 1. Measurement procedures

3) Amino acid의 測定

動物과 試料의 투여 및 腦組織의 해부 및 절개는 上記의 monoamines 測定時의 方法[77]과 동일하게 시행하였으며, 腦組織의 amino acids의 測定은 다음과 같이 시행하였다. 各各의 腦組織을 1% picric acid에 넣고 組織을 均質化하여 3,000rpm에서 10분동안 遠心分離하고 上淸液을 取한다. 上淸液의 picric acid는 Dowex 2X8에 흡수시키고 남은 溶液을 蒸發시켜 試料를 건조시킨다. 건조시킨 試料는 0.01 N HCl(pH 2.2)에 용해시킨다. 용해시킨 溶液을 amino acid analyzer로 amino acid의 含量을 분석하여 물만을 투여한 對照群과 六味地黃湯 抽出液을 1, 5, 10(%) 투여한 實驗群과의 比較數値를 百分率로 표시하였다.

4) In vitro에서 Malondialdehyde와 free radical scavenging activity의 測定

前處置를 하지 않은 24개월 된 雄性의 Wistar rats를 頸椎脫臼法으로 처치한 후 즉시 腦組織을 분리하고 全腦組織의 均質液을 2 ㎖ 준비하여 37℃에서 30분간 六味地黃湯 抽出液 및 α-tocopherol 등의 對照藥物과 함께 incubation하였다. 20 ㎕의 ethanol에 溶解시킨 藥物과 함께 incubation한 試料를 Okawa 등[78]과 Will's[79]의 方法에 準하여 측정하였다.

六味地黃湯 抽出液으로 處理한 腦組織에서의 free radical scavenging activity의 測定은 安定된 free radical인 1,1-diphenyl-2-pycrylhydrazyl(DPPH)을 이용한 B-lois 등[80]의 분석 시스템을 응용하였다. 100 μM DPPH ethanol 溶液은 violet 色을 띄고 α-tocopherol과 같은 free radical 청소 물질에 의하여 脫色된다. 이 溶液의 517 ㎚에서 吸光度는 free radical scavenging activity를 나타낸다.

5) Malondialdehyde量의 測定

動物과 試料의 투여와 腦組織의 해부 및 절개는 上記의 monoamines 測定時의 方法[77]과 동일하게 시행하였으며, 채취한 腦組織의 Malondialdehyde(MDA)는 Okawa 등[78]과 Will's[79]의 方法에 準하여 測定하였다. MDA의 間接定量法인 TBA法은 過酸化脂質이 酸化하여 발생한 carboxyl基인 MDA가 TBA와 축합반응을 나타내는 데, 이것을 butanol로 抽出하여 比色定量하는 것으로 0.15 ㎖의 腦組織 均質液에 2% Na_2WO_4를 포함하는 0.1 M H_2SO_4를 0.5 ㎖ 加하여 反應을 중단시킨다. 50 μM deferoxamine을 0.4 ㎖ 加하여 追加的인 TBA 反應物質 生成을 방지한다. TBA를 最終濃度가 0.67%가 되도록 加하여 試料를 0.05% butylated hydroxytoluene의 存在下에 30분동안 煮沸한 후 試料를 냉각하여 遠心分離하고 上淸液을 532 ㎚에서 吸光度를 測定하였다.

6) 統計處理

實驗結果의 統計處理는 Mac Stat View TM+512를 이용하여 unpaired t-test에 準하여 처리하였고, 實驗値의 표현은 Mean±SE 또는 Mean±SD로 하였으며, p-value가 最大値 0.05($p<0.05$)以下인 경우를 有意한 것으로 판정하였다.

Ⅲ. 實驗 成積

1. Catecholamines와 Serotonine의 變化

六味地黃湯 抽出液의 1% 水溶液을 투여한 群(YJT-1)에서 腦組織 중 midbrain에서 有意性있게 noradrenaline을 증가시키는 결과를 나타냈으며, 5% 水溶液을 투여한 群(YJT-5)에서는 hippocampus와 hypothalamus, midbrain, pons-medulla oblongata에서 有意性있게 noradrenaline을 증가시키는 결과를 나타냈으며,10% 水溶液 投與群(YJT-10)에서도 striatum, hippocampus와 hypothalamus, midbrain, pons-medulla oblongata에서 有意性있게 noradrenaline을 증가시키는 결과를 보였

다. 다른 腦組織에서는 六味地黃湯 抽出液을 투여한 群에서 대체로 noradrenaline이 증가하는 결과를 보였지만 有意性은 없었다(Table Ⅰ).

또한, dopamine은 六味地黃湯 抽出液의 5% 水溶液을 투여한 群(YJT-5)에서는 老化白鼠의 腦組織 중 striatum과 hypothalamus, midbrain에서 有意性있게 증가시키는 결과를 나타냈으며, 10% 水溶液 投與群(YJT-10)에서도 유사한 결과를 보였다. 다른 腦組織에서는 六味地黃湯 抽出液을 투여한 群에서 대체로 dopamine이 증가하는 결과를 보였으나 有意性은 없었다(Table Ⅱ).

그리고, serotonine은 六味地黃湯 抽出液의 5% 水溶液을 투여한 群(YJT-5)에서 pons-medulla oblongata에서 有意性있게 증가시키는 결과를 나타냈으며, 六味地黃湯 抽出液의 10% 水溶液을 투여한 群(YJT-10)에서도 cerebellum과, pons-medulla oblongata에서 有意性있게 증가시키는 결과를 보였다. hypothalamus, midbrain을 제외한 다른 腦組織에서는 六味地黃湯 抽出液을 투여한 群에서 대체로 serotonine이 증가하는 결과를 보였으나 有意性은 없었다(Table Ⅲ).

Table Ⅰ. Levels of noradrenaline in various parts of the brains of 24 months old male Wistar rats treated with the extract of *Yukmijihwangtang* for 3 months

Brain Tissue	Noradrenaline Level(㎍/g tissue wet weight)			
	CONT	YJT-1	YJT-5	YJT-10
Cortex	0.46±0.04	0.47±0.06	0.54±0.05	0.57±0.05
Striatum	0.52±0.05	0.59±0.04	0.65±0.06	0.72±0.06*
Hippocampus	0.48±0.05	0.56±0.06	0.88±0.05**	0.86±0.06**
Hypothalamus	1.67±0.07	1.73±0.09	2.15±0.08**	2.22±0.09**
Midbrain	0.95±0.07	1.16±0.06*	1.27±0.07**	1.14±0.08*
Pons-medulla oblongata	0.99±0.06	1.12±0.06	1.15±0.08*	1.17±0.08*
Cerebellum	0.39±0.04	0.45±0.06	0.49±0.05	0.45±0.06

The experimental animals were divided into 4 groups. Control group received only food and water. YJT-1 group was orally treated with 1% aqueous solution of *Yukmijihwangtang* extract for 3 months. YJT-5 group was orally treated with 5% aqueous solution of *Yukmijihwangtang* extract for 3 months. YJT-10 group was orally treated with 10% aqueous solution of *Yukmijihwangtang* extract for 3 months. The number of experimental animal in each group is 9. Values represent means±SD. * $p<0.05$,** $p<0.01$ vs control.

Table II. Levels of dopamine in various parts of the brains of 24 months old male Wistar rats treated with the extract of *Yukmiji- hwangtang* for 3 months

Brain Tissue	Noradrenaline Level(μg/g tissue wet weight)			
	CONT	YJT-1	YJT-5	YJT-10
Cortex	0.61±0.05	0.65±0.06	0.67±0.06	0.69±0.06
Striatum	9.64±0.32	10.21±0.51	11.43±0.53*	11.35±0.54*
Hippocampus	0.25±0.03	0.27±0.02	0.31±0.03	0.27±0.02
Hypothalamus	0.39±0.04	0.38±0.03	0.51±0.04*	0.53±0.06*
Midbrain	0.53±0.04	0.57±0.04	0.69±0.05*	0.68±0.04*
Pons-medulla oblongata	0.31±0.03	0.36±0.03	0.35±0.04	0.36±0.03
Cerebellum	0.14±0.02	0.19±0.02	0.18±0.03	0.21±0.02

The experimental animals were divided into 4 groups. Control group received only food and water. YJT-1 group was orally treated with 1% aqueous solution of *Yukmijihwangtang* extract for 3 months. YJT-5 group was orally treated with 5% aqueous solution of *Yukmijihwangtang* extract for 3 months. YJT-10 group was orally treated with 10% aqueous solution of *Yukmijihwangtang* extract for 3 months. The number of experimental animal in each group is 9. Values represent means±SD.* $p<0.05$ vs control.

Table III. Levels of serotonine in various parts of the brains of 24 months old male Wistar rats treated with the extract of *Yukmiji- hwangtang* for 3 months

Brain Tissue	Noradrenaline Level(μg/g tissue wet weight)			
	CONT	YJT-1	YJT-5	YJT-10
Cortex	0.44±0.03	0.48±0.04	0.49±0.05	0.47±0.05
Striatum	0.55±0.05	0.54±0.06	0.58±0.05	0.58±0.06
Hippocampus	0.53±0.04	0.56±0.06	0.57±0.06	0.57±0.04
Hypothalamus	1.39±0.06	1.25±0.08	1.16±0.07	1.15±0.08
Midbrain	0.81±0.05	0.79±0.06	0.75±0.07	0.76±0.08
Pons-medulla oblongata	0.53±0.04	0.59±0.04	0.66±0.05*	0.69±0.04*
Cerebellum	0.30±0.02	0.24±0.04	0.34±0.04	0.39±0.03*

The experimental animals were divided into 4 groups. Control group received only food and water. YJT-1 group was orally treated with 1% aqueous solution of *Yukmijihwangtang* extract for 3 months. YJT-5 group was orally treated with 5% aqueous solution of *Yukmijihwangtang* extract for 3 months. YJT-10 group was orally treated with 10% aqueous solution of *Yukmijihwangtang* extract for 3 months. The number of experimental animal in each group is 9. Values represent means±SD. * $p<0.05$ vs control.

2. Amino acid의 變化

6개월 된 白鼠의 腦組織중 皮質에서는 1, 5, 10(%) 濃度의 六味地黃湯 抽出液을 투여할 때 물만을 투여한 對照群에 比하여 glysine은 각각 108, 138, 142(%)로, alanine은 각각 106, 128, 135(%)로 有意性있게 증가하였으며, 다른 amino acids들도 대체로 증가하는 결과를 나타냈다(Fig. 2).

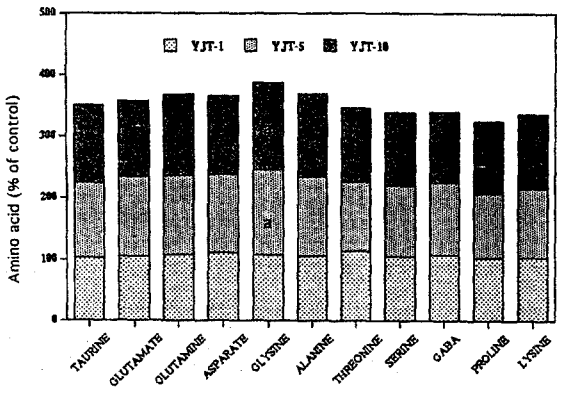

Fig. 2. Effect of *Yukmijihwangtang* extract on amino acid levels in cortex of brain tissue of 6 months adult male Wistar rats.
YJT-1 : the group treated orally with 1% aqueous solution of YJT extract for 3 months, YJT-5 : the group treated orally with 5% aqueous solution of YJT extract for 3 months, YJT-10 : the group treated orally with 10% aqueous solution of YJT extract for 3 months. Values are expressed as percentages of control levels. The number of experimental animal in each group is 9, a:$p<0.05$ vs control.

24개월된 老化白鼠에서는 1, 5, 10(%) 濃度의 六味地黃湯 抽出液을 투여할 때, glysine은 각각 107, 132, 134(%)로, alanine은 각각 117, 124, 129(%)로 有意性있게 증가하였으며 다른 amino acids들도 대체로 증가하는 결과를 나타냈다(Fig. 3).

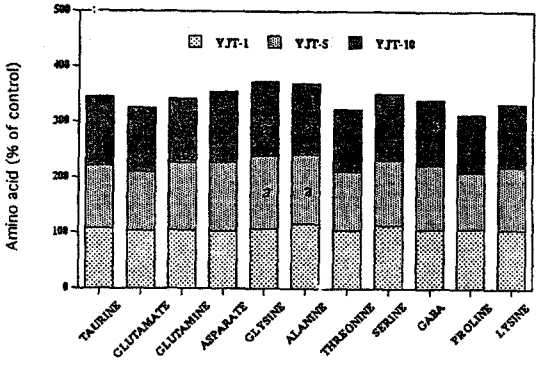

Fig. 3. Effect of *Yukmijihwangtang* extract on amino acid levels in cortex of brain tissue of 24 months old male Wistar rats.
YJT-1 : the group treated orally with 1% aqueous solution of YJT extract for 3 months, YJT-5 : the group treated orally with 5% aqueous solution of YJT extract for 3 months, YJT-10 : the group treated orally with 10% aqueous solution of YJT extract for 3 months. Values are expressed as percentages of control levels. The number of experimental animal in each group is 9. a:$p<0.05$ vs control.

腦組織 중 cerebellum에서는 6개월된 白鼠에서 1, 5, 10(%) 濃度의 六味地黃湯 抽出液을 투여할 때 glysin은 각각 115, 124, 129(%)로 有意性있게 증가하였고, 다른 amino acids들도 六味地黃湯 抽出液을 투여하였을 때 대체로 증가하는 결과를 나타냈으며(Fig. 4), 24개월된 老化白鼠에서는 alanine은 각각 111, 117, 119(%)로, proline은 각각 111, 117, 121(%)로 有意性있게 증가하였으며, 다른 amino acids들도 대체로 증가하는 결과를 나타냈다(Fig. 5).

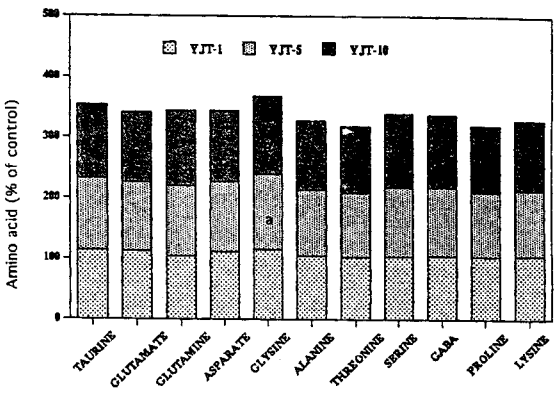

Fig. 4. Effect of *Yukmijihwangtang* extract on amino acid levels in cerebellum of brain tissue of 6 months adult male Wistar rats.
YJT-1 : the group treated orally with 1% aqueous solution of YJT extract for 3 months, YJT-5 : the group treated orally with 5% aqueous solution of YJT extract for 3 months, YJT-10 : the group treated orally with 10% aqueous solution of YJT extract for 3 months. Values are expressed as percentages of control levels. The number of experimental animal in each group is 9. a:$p<0.05$ vs control.

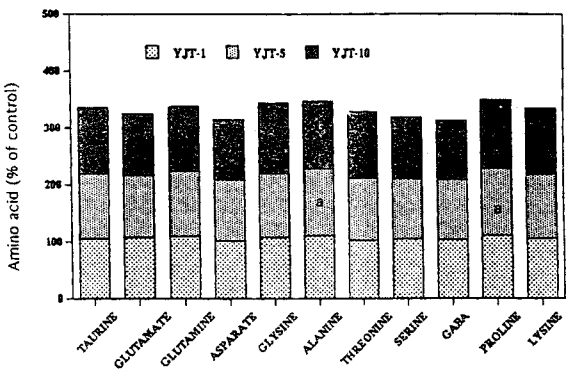

Fig. 5. Effect of *Yukmijihwangtang* extract on amino acid levels in cerebellum of brain tissue of 24 months old male Wistar rats.
YJT-1 : the group treated orally with 1% aqueous solution of YJT extract for 3 months, YJT-5 : the group treated orally with 5% aqueous solution of YJT extract for 3 months, YJT-10 : the group treated orally with 10% aqueous solution of YJT extract for 3 months. Values are expressed as percentages of control levels. The number of experimental animal in each group is 9. a:$p<0.05$ vs control.

3. In vitro에서 Malondialehyde와 free radical scavenging activity의 變化

α-tocopherol은 10^{-7}g/mℓ의 濃度에서 過酸化脂質을 억제하는 효과가 나타나기 시작하여 10^{-4}g/mℓ의 濃度에서 過酸化脂質을 억제하는 효과를 뚜렷하게 관찰할 수 있었다. Phenytoin은 거의 별다른 변화를 보이지 않았으며, 六味地黃湯 抽出液은 5×10^{-5}g/mℓ의 濃度에서 過酸化脂質을 억제하는 효과가 나타나기 시작하여 5×10^{-3}g/mℓ의 濃度에서 過酸化脂質을 억제하는 효과가 뚜렷하게 나타났다(Fig. 6).

free radical scavenging activity는 α-tocopherol의 경우 10^{-5}g/mℓ의 濃度에서부터 free radical을 억제하는 효과가 나타나기 시작하여 10^{-4}g/mℓ의 濃度에서 free radical을 억제하는 효과가 뚜렷하게 나타났고, Phenytoin은 거의 별다른 변화를 보이지 않았다. 六味地黃湯 抽出液은 5×10^{-3}g/mℓ의 濃度에서부터 free radical을 억제하는 효과를 나타내기 시작하여 5×10^{-2}g/mℓ의 濃度에서 뚜렷한 억제효과를 관찰할 수 있었다(Fig. 7).

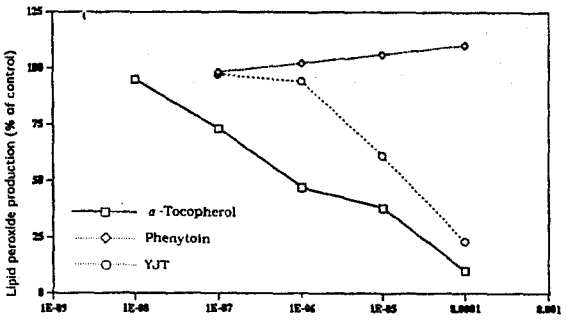

Fig. 6. Effect of *Yukmijihwangtang* extract and α-tocopherol and phenytoin on lipid peroxide production in forebrain homogenate of 6 months adult Wistar rats.
Various concentrations of drugs(20㎕) were added to 2㎖ of forebrain homogenate in phosphate saline buffer and incubated at 37℃ for 3hrs. Each point represents the mean±SE in 6 experiments.

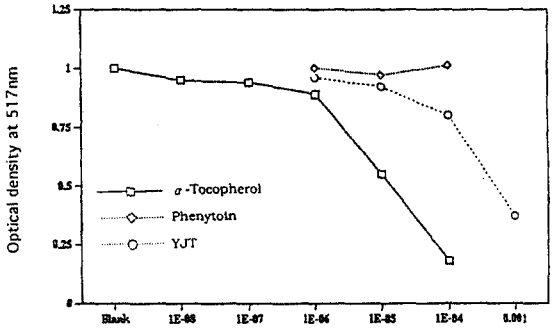

Fig. 7. Free radical scavenging activity of *Yukmijihwangtang* extract, phenytoin, and α-tocopherol in forebrain homogenate of 6 months adult Wistar rats.
Various concentrations of drugs in ethanol (300㎕) were added to 3㎖ of ethanol DPPH(100μM). Each point represents the mean±SE in 6 experiments. SE are smaller than symbol mark.

4. Malondialdehyde量의 變化

實驗對照群의 MDA量은 46.8±2.1이었으며, 1% 六味地黃湯 抽出液 投與群(YJT-1)은 45.6±2.3으로 별다른 변화를 나타내지 않았고, 5% 六味地黃湯 抽出液 投與群(YJT-5)은 37.9±1.8로 有意한 감소효과를 보였으며, 10% 六味地黃湯 抽出液 投與群(YJT-10)에서도 35.2±2.1로 역시 有意한 MDA量의 감소효과를 보여 24개월된 老化白鼠의 腦組織에서 六味地黃湯의 투여가 脂質의 過酸化를 억제하는 효과를 보여주었다(Fig.8).

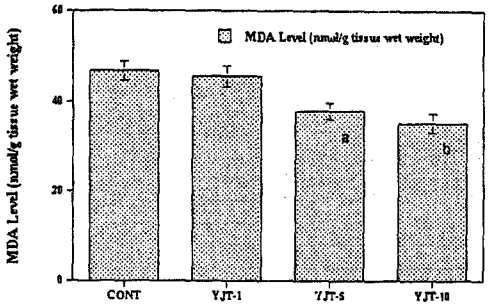

Fig. 8. Influence on cerebral levels of MDA in 24 months old rats treated with *Yukmijihwangtang* extract.
YJT-1 : the group treated orally with 1% aqueous solution of YJT extract for 3 months, YJT-5 : the group treated orally with 5% aqueous solution of YJT extract for 3 months, YJT-10 : the group treated orally with 10% aqueous solution of YJT extract for 3 months. Values are expressed as percentages of control levels. The number of experimental animal in each group is 9. a:$p<0.05$, b:$p<0.01$ vs control.

Ⅳ. 考 察

생활수준의 향상과 醫學의 발달 등으로 인간의 壽命이 최근 크게 연장되어 노년층 인구가 증가됨에 따라 노년기 痴呆와 기타 腦의 퇴행성질환이 점차 증가 추세에 있어 老化에 대한 사회적 관심이 집중되고 있다[15,31,75].

老化는 형태적·기능적 퇴축, 예비력과 적응력의 저하로 사망에 귀착되는 보편적인 생리적 현상으로 生體의 성숙 후에 일어나는 衰退過程이다[8,15,52,75]. 특히, 腦의 老化는 神經細胞의 減數 및 萎縮을 비롯하여 神經原纖維의 엉킴, 老人性 神經斑, 顆粒空胞變性, Lewy小體 등이 出現하는 組織病理學的 變化 以外에도 Cholinergic系, Noradre- nergic系, Dopamine과 같은 神經傳達物質의 減少 等 生化學的 變化를 誘發시키는 것으로 알려져 있다[15,32,52,60,75].

腦의 退行性疾患으로는 痴呆를 主症으로 하는 老人性 痴呆와 Alzheimer病, Pick病이 있고, 椎體外路症狀을 主로 하는 震顫麻痺(Parkinson病)와 狀體黑質變性症(SND), 進行性 核上性 麻痺(PSP)가 있으며, 失調症이 주로 나타나는 Olive-교-소뇌위축증(OPCA)과 만발성피질성소뇌위축증(LCCA)이 있고, 筋萎縮을 주로 하는 근위축성측색경화증(ALS)이 있으며, 自律神經症狀을 주로 하는 Shy-Drager 증상군 等이 있다[15].

한편, 韓醫學에서는 腦에 대하여《靈樞·海論篇》[22]에 "腦爲髓之海", 楊[22]은 "腦是髓液聚集之處 稱爲髓海"라 하여 腦를 髓液이 모이는 곳이라고 說明하고 있으며, 腦髓의 發生에 대하여《靈樞·經脈篇》[22]에서는 "人始生, 先成精, 精成而腦髓生" 이라 하여 精이 먼저 生한 후에 精에 의하여 腦髓가 發生한다고 하였으며[63], 發生過程에 대하여 張[40]이 "先天水火의 精氣에서 먼저 兩腎이 生하고 腎精이 上注하여 腦髓가 生한다" 라고한 것으로 보아 腎精이 腦髓를 構成하는 物質的 基礎가 되는 것을 알 수 있다[63].

腦의 機能에 대하여 《素問·五臟別論》[21]에서 "腦髓骨脈膽女子胞 此六者 地氣之所生也 皆藏於陰而象於地 故藏而不瀉 名曰奇恒之府" 라하였으나 詳細한 機能에 대하여는 記述하지 않았고,《本草綱目》[35]에서 "腦爲元神之府",《本草備要》[25]에서 "人之記性 皆在腦中",《醫林改錯·腦髓論》[27]에서 "靈機記性在于腦" 라 하여 精神, 意識, 思惟活動 및 智能活動이 腦에서 이루어지는 것으로 認識하고 있다[24,43].

한편, 老化에 대하여《靈樞·天年篇》[22]에서 "四十歲 五臟六腑十二經脈 皆大盛以平定 腠理始疏 榮貨頹落 髮頗斑白 平盛不搖 故好坐, 五十歲 肝氣始衰 目始不明, 六十歲 心氣始衰 若憂悲 血氣懈惰 故好臥, 七十歲 脾氣虛 皮膚枯, 八十歲 肺氣衰 魄離, 九十歲 腎氣焦 四臟經脈空虛, 百歲 五臟皆虛 神氣皆去, 形骸獨居而終矣." 라하여 사람의 나이에 따라 五臟之氣가 順次的으로 衰退하여 臟腑機能이 失調됨으로써 精神的·肉體的 變化가 나타나는 老化의 過程을 記述하고 있다[58]. 이는 老化의 根源을 五臟虛衰에 歸結시키고 있으며[58], 특히 腎의 衰退는 腎精不足을 招來하여 腦髓를 充足시키지 못하고 결국은 髓海가 空虛한 病態에 이르게 한다[4,6,10,16,24,42,49,58].

腦髓不足의 病態에 대하여《靈樞·海論篇》[22]에서 "髓海不足 則腦轉耳鳴, 脛痠眩冒, 目不所見, 懈怠安臥" 라하여 髓海가 不足하면 頭暈, 耳鳴耳聾, 腰膝酸軟, 兩足萎弱, 嗜眠 運動遲緩 等의 身體運動障碍가 發生한다고 하였고[4,6,42,47],《醫林改錯·腦髓論》[27]에서 "小兒無記性者 腦髓未滿 高年無記性者 腦髓漸空" 이라 하여 腦髓不足은 記憶力 損傷 等의 精神思考障碍를 同伴한다 하였다[43].

六味地黃湯[1,4,26,46]은 六味地黃丸[1,26,33,46,48,51], 六味地黃元[2,18,51], 六味丸[1,46,48], 地黃丸[1,46], 地黃元[51], 地黃圓[41] 等으로도 불리어지며《金匱要略》[30]의 腎氣丸에서 肉桂, 附子를 除去하여 熟地黃, 山藥, 山茱萸, 白茯苓, 牡丹皮, 澤瀉로 構成되어 있고[1,2,18,26,33,46,51], 各 藥物에 대한 本

草學的인 性味와 效能은 다음과 같다.

熟地黃은 甘, 微溫하여 補陰塡精補髓하고, 山藥은 甘, 平하여 補脾胃, 益肺腎시키며, 山茱萸는 酸, 微溫하여 補益肝腎, 澁精斂汗시키고, 白茯苓은 甘, 淡, 平하여 利水滲濕, 健脾補中, 寧心安神시키며, 牡丹皮는 辛, 苦, 凉하여 淸熱凉血, 活血行瘀하고, 澤瀉는 甘, 寒하여 利水, 滲濕, 泄熱시킨다[2,18,19,26,33-34,46,51]. 따라서 本 方은 滋陰補腎시키는 效能이 있어서[1-2,18,26,33,46,48,51] 腎精虧損으로 因한 健忘, 精神恍惚, 老人不寐, 失眠, 多夢, 心悸, 痴呆 等의 精神思考活動障碍와 頭暈, 目眩, 耳鳴, 耳聾, 憔悴羸弱, 腰膝疲軟無力, 兩足萎弱, 步行困難, 運動遲緩, 盜汗, 遺精, 小便淋瀝, 骨蒸潮熱, 消渴, 牙齒動搖, 舌紅少苔, 脈沈細數 等의 身體外形의 變化 및 筋骨骼係運動障碍 症候에 廣範圍하게 應用하고 있으므로[1-7,10-11,13-14,16,20,24,26,28,33,36,38-39,42,46-49,51] 腦의 老化에 따른 退行性疾患에 活用할 수 있을 것으로 생각된다.

이에 著者는 六味地黃湯이 腦의 退行性 變化에 隨伴되는 生化學的 變化에 미치는 影響을 알아보기 위하여 老化白鼠에서 noradrenaline, dopamine 등의 catecholamines와 serotonine, amino acids, free radical scavenging activity, malondialdehyde量에 미치는 影響을 測定하여 보았다.

六味地黃湯 抽出液의 1% 水溶液을 투여한 群(YJT-1)에서 腦組織 중 midbrain에서 有意性있게 noradrenaline을 증가시켰으며, 5% 水溶液을 투여한 群(YJT-5)에서는 hippocampus와 hypothalamus, midbrain, pons-medulla oblongata에서 有意性있게 noradrenaline을 증가시키는 결과를 나타냈고, 10% 水溶液 投與群(YJT-10)에서도 striatum, hippocampus와 hypothalamus, midbrain, pons-medulla oblongata에서 有意性있게 noradrenaline을 증가시키는 결과를 보였다. 또한, 다른 腦組織에서도 六味地黃湯 抽出液을 투여한 群에서 대체로 noradrenaline이 증가하는 결과를 보였지만 有意性은 없었다.

또한, 老化白鼠의 腦組織에서 dopamine은 六味地黃湯 抽出液의 5% 水溶液을 투여한 群(YJT-5)에서는 striatum과 hypothalamus, midbrain에서 有意性있게 증가시키는 결과를 나타냈으며, 10% 水溶液 投與群(YJT-10)에서도 유사한 결과를 보였다. 다른 腦組織에서는 六味地黃湯 抽出液을 투여한 群에서 대체로 dopamine이 증가하는 결과를 보였으나 有意性은 없었다.

그리고, serotonine은 六味地黃湯 抽出液의 5% 水溶液을 투여한 群(YJT-5)에서 pons-medulla oblongata에서 有意性있게 증가시키는 결과를 나타냈으며, 六味地黃湯 抽出液의 10% 水溶液을 투여한 群(YJT-10)에서는 cerebellum, pons-medulla oblongata 에서 有意性있게 증가시키는 결과를 보였다. hypothalamus, midbrain을 제외한 다른 腦組織에서는 六味地黃湯 抽出液을 투여한 群에서 대체로 serotonine이 증가하는 결과를 보였으나 有意性은 없었다.

dopamine-β-hydroxylase는 noradrenergic neurons에 대한 표지효소로서 老人의 腦脊髓液에서 그 level이 낮아진다는 報告[81]가 있으며, 또한 老化된 사람의 腦의 皮質에서 serotoninergic과 cholinergic 活性이 減少한다고 報告[82]하고 있다. 이는 老化에 따라 神經傳達의 重要한 物質인 monoaminergic 活性이 減少한다는 사실을 말해 준다. 따라서 六味地黃湯의 투여가 이러한 catecholamines의 老化에 따른 腦組織에서의 濃度 減少를 억제하는 효과를 보이므로 神經機能의 退化를 억제할 수 있는 處方으로 이해할 수 있을 것이다.

지금까지 老化白鼠의 腦組織에서의 amino acid level에 대한 報告는 거의 없었으나 最近 몇 개의 보고서에서 老化된 白鼠의 腦에서의 amino acid level은 成人白鼠의 腦에서 보다 약간 낮아진다는 報告[77]가 있다. 腦組織 중 cortex에서 γ-aminnobutyric aicd(GABA), glutamine level은 成人白鼠에서 보다 老化白鼠에서 有意性있게 높게 나타나는 反面,

cerebellum에서는 glutamine level은 높고, alanine level은 낮게 나타난다.

六味地黃湯 抽出液의 투여는 6개월 된 白鼠의 腦組織 皮質에서 1, 5, 10(%) 濃度의 六味地黃湯 抽出液을 투여할 때,물만을 투여한 對照群에 比하여 glysine은 각각 108, 138, 142(%)로, alanine은 각각 106, 128, 135(%)로 有意性있게 증가하였으며, 다른 amino acids들도 대체로 증가하는 결과를 나타냈다.

24개월된 老化白鼠에서는 1, 5, 10(%) 濃度의 六味地黃湯 抽出液을 투여할 때, glysine은 각각 107, 132, 134(%)로, alanine은 각각 117, 124, 129(%)로 有意性있게 증가하였으며 다른 amino acids들도 대체로 증가하는 결과를 나타냈다.

腦組織 중 cerebellum에서는 6개월된 白鼠에서 1, 5, 10(%) 濃度의 六味地黃湯 抽出液을 투여할 때 glysin은 각각 115, 124, 129(%)로 有意性있게 증가하였으며, 다른 amino acids들도 六味地黃湯 抽出液을 투여하였을 때 대체로 증가하는 결과를 나타냈으며, 24개월된 老化白鼠에서는 alanine은 각각 111, 117, 119(%)로 proline은 각각 111, 117, 121(%)로 有意性있게 증가하였으며, 다른 amino acids들도 대체로 증가하는 결과를 나타냈다.

산소자유기는 여러 神經細胞, 즉 脊髓 運動神經原을 비롯하여[83], 희소돌기아교세포 및 도파민성 신경원 등에 損傷을 줌으로써[84], 파킨슨씨병을 비롯한[85] 다발성 경화증, 헌팅톤씨병 및 근위축성측삭경화증 등[86-87]과 같은 各種 神經病變을 초래한다는 것은 이미 잘 알려져 있다. 산소자유기에 의한 神經病變은 外部의 損傷이나 老化에 의하여 腦속의 산소자유기를 제거하는 산소자유기의 除去酵素의 生成이 減少되거나 superoxide dismutase(SOD-1) 遺傳子의 突然變異에 의하여 cytosolic Cu, Zn-SOD의 酵素活性 異常으로 患者 腦속에 산소자유기가 過多하게 蓄積됨으로써 病變을 가속화시킨다고 한다[88]. 산소자유기에 의한 神經毒性 效果에 대한 機轉은 아직 완전히 밝혀져 있지 않지만, 最近의 報告에 의하면 산소자유기는 excitotoxic amino acids(EAAs)의 分泌를 促進시킨다는 것이 산소자유기에 露出된 培養 해마신경원에서 硏究 報告된 바 있다[89]. 산소자유기에 의한 細胞毒性에 대한 결과와 Iron-chelator의 影響에 대한 報告도 있다[90]. free radical에 依한 脂質過酸化는 넓은 範圍의 病理學的 疾患을 誘發하는데 중요한 역할을 한다. 특히 腦血管疾患 등에서 free radical은 腦疾患 誘發의 중요한 原因이 되며, 특히 腦의 退行性疾患의 중요한 原因이 된다. 따라서 六味地黃湯 抽出液과 抗癎疾 및 抗不整脈劑로 쓰이는 phenytoin을 酸化防止에 중요한 역할을 하는 α-tocopherol 등과 함께 처리한 후 투여하여 腦組織 中의 脂質過酸化와 free radical의 變化에 미치는 효과를 관찰하였다.

α-tocopherol은 10^{-7}g/mℓ의 濃度에서 過酸化脂質을 억제하는 효과가 나타나기 시작하여 10^{-4}g/mℓ의 濃度에서 過酸化脂質을 억제하는 효과를 뚜렷하게 관찰할 수 있었다. Phenytoin은 거의 별다른 변화를 보이지 않았으며, 六味地黃湯 抽出液은 5×10^{-5}g/mℓ의 濃度에서 過酸化脂質을 억제하는 효과가 나타나기 시작하여 5×10^{-3}g/mℓ의 濃度에서 過酸化脂質을 억제하는 효과가 뚜렷하게 나타났다.

free radical scavenging activity는 α-tocopherol의 경우 10^{-5}g/mℓ의 濃度에서부터 free radical을 억제하는 효과가 나타나기 시작하여 10^{-4}g/mℓ의 濃度에서 free radical을 억제하는 효과가 뚜렷하게 나타났다. Phenytoin은 거의 별다른 변화를 보이지 않았으며, 六味地黃湯 抽出液은 5×10^{-3}g/mℓ의 濃度에서부터 free radical을 억제하는 효과가 나타나기 시작하여 5×10^{-2}g/mℓ의 濃度에서 뚜렷한 억제효과를 관찰할 수 있었다.

一般的으로 free radical이란 최외각 전자 궤도에 쌍을 이루고 있지 않은 홀수개의 전자가 存在하는 원자나 분자를 指稱하는 것으로서 이러한 特殊構造 때문에 대단히 큰 反應性을 보여 生體內의 여러 가지 病態生理學的인 反

應에 관여하고 있다[91-95]. 이들 free radical들도 自體의 反應性이 높아 생체막의 불포화지방산을 過酸化시키거나 蛋白質, DNA를 變性시킬 수 있으므로[96], 生體內에서도 이들을 제거해야 된다. 脂質의 過酸化反應은 보통 生成産物인 MDA量을 TBA와 반응시켜 생성되는 붉은 색의 物質을 測定하여 표시하는데[79], 老化白鼠 腦組織에서 cerebellum level의 測定을 위하여 TBA法을 이용하였다. 결과는 實驗對照群의 MDA量은 46.8±2.1이었으며, 1% 六味地黃湯 抽出液 投與群(YJT-1)은 45.6±2.3으로 별다른 변화를 나타내지 않았고, 5% 六味地黃湯 抽出液 投與群(YJT-5)은 37.9±1.8로 有意한 감소 효과를 보였으며, 10% 六味地黃湯 抽出液 投與群(YJT-10)에서도 35.2±2.1로 역시 有意한 MDA量의 감소효과를 보여 24개월된 老化 白鼠의 腦組織에서 六味地黃湯의 투여가 脂質의 過酸化를 억제하는 효과를 보여주었다.

一般的으로 腦組織의 過酸化脂質은 老化의 정도에 따라 증가하며[97], 이러한 老化는 free radical의 反應性 增加로 인한 생체막의 過酸化와 관련이 있다고 생각된다[98]. 따라서 本 硏究에서 六味地黃湯의 투여가 過酸化脂質을 감소시키는 것은 free radical의 生成抑制에 起因하는 것으로 사려된다.

V. 結 論

本 硏究는 六味地黃湯이 腦의 退行性變化에 따른 腦組織의 生化學的 變化에 미치는 影響을 알아보기 위하여 老化白鼠에 여러 濃度의 六味地黃湯 抽出液을 투여하여 noradrenaline, dopamine 등의 catecholamines와 serotonine, amino acids, free radical scavenging activity, malondialdehyde量을 관찰하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 六味地黃湯은 老化白鼠의 腦組織 중 striatum과 hippocampus, hypothalamus, midbrain, pons-medulla oblongata에서 有意性 있게 noradrenaline을 增加시켰고, 다른 腦組織에서도 增加는 시켰으나 有意性은 없었다.

2. 六味地黃湯은 老化白鼠의 腦組織 중 striatum과 hypothalamus, midbrain에서 有意性있게 dopamine을 增加시켰고, 다른 腦組織에서도 增加는 시켰으나 有意性은 없었다.

3. 六味地黃湯은 老化白鼠의 腦組織 중 pons-medulla oblongata와 cerebellum에서 有意性 있게 serotonine을 增加시켰고, hypothalamus, midbrain을 제외한 다른 腦組織에서도 增加는 시켰으나 有意性은 없었다.

4. 六味地黃湯은 老化白鼠의 腦組織에서 amino acid를 有意性있게 增加시켰다.

5. 六味地黃湯은 老化白鼠의 腦組織에서 malondialdehyde量을 有意性있게 抑制시켰다.

以上의 結果로 보아 六味地黃湯은 老化白鼠 腦組織의 生化學的 變化에 影響을 미쳐 腦組織의 老化를 改善시키므로 腦의 退行性疾患에 활용할 수 있을 것으로 思料된다.

參 考 文 獻

1. 江克明 : 簡明方劑辭典, 上海, 上海科學技術出版社, p.238, 1989.
2. 康舜洙 : 바른 方劑學, 서울, 大星文化社, pp.138-139, 1996.
3. 龔廷賢 : 增補 萬病回春, 서울, 一中社, pp.229-230, 1994.
4. 金完熙·崔達英 : 臟腑辨證論治, 서울, 成輔社, p.286, 319, 1985.
5. 董黎明 : 實用中醫內科學, 上海, 上海科學技術出版社, pp.378-380, 1986.
6. 杜鎬京 : 東醫腎系內科學, 서울, 東洋醫學研究院, pp.6-8, 69-70, 1989.
7. 柳熙英 : 東醫精神科學, 서울, 南山堂, pp.116-120, 1988.
8. 리정복 : 장수학, 과학백과사전출판사, pp.14-15, 1987.
9. 林佩琴 : 類證治裁, 서울, 成輔社 pp.459-460, 1980.
10. 朴贊國 : 病因病機學, 서울, 傳統醫學研究所, pp.343-348, 1992.
11. 方 賢 : 奇效良方(三冊), 香港, 商務印書館, pp.880-887, 1977.
12. 謝 觀 : 東洋醫學大辭典, 서울, 高文社, p.109, 276, 1985.
13. 上海中醫學院 : 中醫內科學, 香港, 商務印書館, pp.166-167, 1975.
14. 上海中醫學院 : 中醫學基礎, 香港, 商務印書館, pp.94, 192-193, 1975.
15. 徐舜圭 : 성인병·노인병학, 서울, 고려의학, pp.10-15, 28, 30, 225-229, 1992.
16. 邵念方 : 臟腑證治與用藥, 山東, 山東科學技術出版社, p.7, 289, 1983.
17. 巢元方 : 諸病源候論, 北京, 人民衛生出版社, pp.24-25, 1982.
18. 申載鏞 : 方藥合編解說, 서울, 成輔社, pp.44-47, 1991.
19. 辛民敎 : 原色臨床本草學, 서울, 南山堂, pp.171-172, 219, 243-244, 250-254, 1986.
20. 楊思澍 : 中醫臨床大全, 北京, 北京科學技術出版社, pp.170-171, 1991.
21. 楊維傑 : 黃帝內經素問譯解, 서울, 成輔社, pp.2-3, 6-8, 36, 52, 90, 269-270, 1980.
22. 楊維傑 : 黃帝內經靈樞譯解, 서울, 成輔社, pp.87-88, 104-105, 196-197, 271-272, 280-283, 397-398, 415, 1980.
23. 王肯堂 : 六科准繩(雜病篇), 臺北, 新文豊出版公司, pp.409-410, 1979.
24. 王新華 : 中醫歷代醫論選, 江蘇省, 江蘇科學技術出版社, pp.30-31, 44-45, 1983.
25. 汪訒庵 : 本草備要, 臺北, 文光圖書有限公司, pp.119-120, 1977.
26. 汪訒庵 : 醫方集解, 臺北, 文光圖書有限公司, pp.1-5, 1986.
27. 王淸任 : 醫林改錯, 臺北, 臺聯國風出版社, pp.22-25, 1975.
28. 王顯明 : 中醫內科辨證學, 北京, 人民衛生出版社, pp.477-481, 1984.
29. 王熹 : 外臺秘要, 臺北, 文光圖書有限公司, p.452, 1973.
30. 李克光 : 金匱要略, 北京, 人民衛生出版社, pp.166-168, 1989.
31. 이근후 : 최신임상정신의학, 서울, 하나의학사, pp.138, 216-228, 1988.
32. 李文鎬 外 : 內科學(上), 서울, 醫林社, pp.256-259, 1986.
33. 李尙仁 : 方劑學, 서울, 永林社, pp.178-179, 1990.
34. 李尙仁 外 : 漢藥臨床應用, 서울, 成輔社, pp.108-110, 151-156, 319-320, 354-355, 385-387, 1986.
35. 李時珍 : 本草綱目, 北京, 人民衛生出版社, pp.219-220, 1982.
36. 李 梴 : 編註 醫學入門(二卷), 서울, 大星文化社, pp.180-182, 1984.
37. 張介賓 : 景岳全書, 서울, 翰成社, p.530, 1983.
38. 張 璐 : 張氏醫通, 上海, 上海科學技術出版社, p.314, 1990.
39. 張伯臾 : 中醫內科學, 北京, 人民衛生出版

社, pp.223-224, 1988.
40. 張隱庵・馬元臺 : 黃帝內經靈樞, 臺北, 臺聯國風出版社, pp.73-74, 1986.
41. 錢乙 : 小兒藥證直訣, 江蘇省, 江蘇技術科學出版社, pp.5-6, 47-48, 1985.
42. 鄭遇悅 : 漢方病理學, 서울, 三進社, pp.225-234, 243-244, 250-251, 1988.
43. 趙鴻斌・王雨亭 : 心腦血管病中醫證治學, 北京, 學術書刊出版社, pp.44-46, 1990.
44. 中國中醫研究院 : 中醫症狀鑑別診斷學, 北京, 人民衛生出版社, pp.156-157, 1987.
45. 中國中醫研究院 : 中醫證候鑑別診斷學, 北京, 人民衛生出版社, pp.73-76, 1987.
46. 中山醫學院 : 中醫方劑選講, 廣東省, 廣東科技出版社, pp.42-50.
47. 陳貴廷・楊思澍 : 實用中西醫結合診斷治療學(上), 서울, 一中社, pp.824-826, 1992.
48. 陳士鐸 : 石室秘錄, 서울, 大星文化社, pp.148-149, 1993.
49. 崔虎錫 : 漢方臨床入門, 서울, 成輔社, pp.219-220, 1985.
50. 何剛 等 : 老年病證治精要, 中國中醫藥出版社, pp.378-381, 1991.
51. 許 浚 : 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, pp.72-74, 82, 85, 147, 447, 1987.
52. 黃義完・金知赫 : 東醫精神醫學, 서울, 現代醫學書籍社, pp.255-258, 1992.
53. 姜惠永 : 加味六味地黃湯煎湯液이 無痲醉家兎의 腎臟機能에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1988.
54. 權二熙 : 六味地黃湯이 卵巢를 切除한 白鼠의 성호르몬에 미치는 影響, 慶山大學校大學院, 1995.
55. 金慶煥 : 加味六味地黃湯이 犬의 骨折癒合에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1987.
56. 金善京 : 六味地黃湯이 γ-ray照射로 因한 마우스의 血球細胞와 染色體 損傷에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1995.
57. 金宇炫 : 六味地黃湯投與가 Rat의 成長 및 血淸 總 Cholesterol含量에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, 1 : 111-115, 1978.
58. 金恩基 外 : 老化防止를 위한 韓醫學的 方法, 韓方成人病學會誌, 2(1):146-159, 1996.
59. 김정숙 외 : 老化防止를 위한 韓藥材의 效能研究, 韓國韓醫學研究所論文集, 1(1):401-408, 1987.
60. 김진수 : Alzheimer's disease의 신경화학적 변화에 관한 고찰, 大韓神經科學會誌, 3(1):10-15, 1985.
61. 金賢兒 外 : 老人性 痴呆에 대한 文獻的 考察, 大韓韓方內科學會誌, 13(2):57-68, 1992.
62. 盧永範 : 六味地黃湯과 八味地黃湯 煎湯液이 家兎의 血漿 Cortisol濃度에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1989.
63. 成彊慶 : 腦의 機能에 대한 臟象論적 考察, 大韓韓醫學會誌, 16(1):468-474, 1995.
64. 柳志允 : 六味地黃湯과 八味地黃湯 煎湯液이 抗改良型馬杉腎炎에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1983.
65. 邊文壽 : 六味地黃湯煎湯液의 投與가 마우스의 體液性 및 細胞性 免疫反應에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1992.
66. 서인원 : 육미지황탕 및 향사평위산 투여가 근대 5종 선수들의 혈액성분 변화에 미치는 영향, 한국체육대학대학원, 1993.
67. 吳世光 : 六味地黃湯이 흰쥐의 SO_2 에 의한 呼吸器 損傷에 미치는 影響, 東義大學校大學院, 1996.
68. 尹鍾淑 : 六味地黃湯이 醫因性 Cushing' s syndrome을 誘發시킨 白鼠에 미치는 影響, 慶山大學校大學院, 1995.
69. 이근후 : 정신과 영역에서의 치매, 大韓神經科學會誌, 3(1):25-27, 1985.
70. 李東垣 外 : 痴呆에 關한 東西醫學的 比較考察, 大韓韓方內科學會誌, 16(1):1-16, 1995.
71. 李彦政 : 六味地黃湯煎湯液이 腎性高血壓白鼠의 血壓 및 血漿 Renin活性度에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1986.
72. 李源哲 外 : 內經에 나타난 腦의 考察, 大韓韓醫學會誌, 4(2):73-77, 1983.

73. 李泰浩 : 陽虛證 誘發에 의한 補中益氣湯, 六味地黃湯의 效果, 大韓東醫病理學會誌, 2:12-25, 1987.
74. 趙潤淑 : 六味地黃湯이 抗Stress效果에 대한 實驗的 硏究, 慶熙大學校大學院, 1988.
75. 지제근 : 치매의 병리, 大韓神經科學會誌, 3(1):5-9, 1985.
76. 韓一洙 : 六味地黃湯의 抗糖尿效果에 관한 實驗的 硏究, 大田大學校大學院, 1991.
77. Yamaguchi K., Arai H., Watanabe N. and Moroji T. : Simultaneous determination of biogenic amines and their metabolites in brain tissue by HPLC with electrochemical detection, Twelveth Annual Meeting of the Japanese Society of Psychopharmacology, Jpn., J. Psychopharmacol., p.2, 9, 1982.
78. Ohkawa H., Ohishi N., Yagi K. : Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction, Anal. Biochem., 95:351-358, 1979.
79. Buege, J. A. and Aust, S. D. : Microsomal lipid peroxidation. In S. Fleischer and L. Parker(Eds.), Methods in Enzymology, Academic Press, New York, 52:302-310, 1978.
80. Blois M.S. : Antioxidant determinations by the use of a stable free radical, London, Nature, 181:1199-200, 1958.
81. Keisuke Fujita, Kazuhiro Maruta, Ryoji Teradaira, Hidehiro Beppu, Kamoru Ikegame, Kaoru Kawai : Dopamine β-Hydroxylase Activity in Human Cerebrospinal Fluid from Various Age Group, Clin. Chem., 28(6):1403-1404, 1982.
82. Bowen D. M., Allen S. J., Benton J. S., Goodhardt M. J., Haan E. A., Palmer A. M., Sims N. R., Smith C. C. T., Spillane J. A., Eseiri M. M., Neary D., Snowdon J. S., Wilcock G. K. and Davison A. N. : Biochemical Assessment of Serotonergic and Cholinergic Dysfunction and Cerebral Atrophy in Alzheimer's Disease, J. Neurochem., 41(1):266-272, 1983.
83. Michikawa M., Lim K. T., McLarnon J. G., Kim S. U.: Oxygen radical-induced neurotoxicity in spinal cord neuron cultures, J. Neurosci. Res., 37:62-70, 1994.
84. Kim Y. S., Kim S. U.: Oligodendroglial cell death induced by oxygen radicals and its protection by catalase, J. Neurosci. Res., 29:100-106, 1991.
85. Difazio M. C., Holling sworth Z., Young A. B., Penny J. B.: Glutamate receptors in the substantia nigra of Parkinson's disease brains, Neurology, 42:402-406, 1992.
86. Bracco F., Scarpa M., Rigo A., Battistin L.: Determination of superoxide dismutase activity by the polarographic method of catalytic currents in the cerebrospinal fluid of aging brain and neurologic degenerative diseases, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 196:36-41, 1991.
87. Conradi S., Ronnevi L., Norris F.: Amyotrophic lateral sclerosis, In Rowland LP(ed): "Human Neuron Disease", New York, Raven Press, pp.35-56, 1982.
88. Rosen D., Siddique T., Patterson D., Figlewiez D., Sapp P., Hentati A., Donaldson D., Goto J., O. Regan J., Deng H., Rahmani Z., Krrizus A. et al: Mutation in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis, London, Nature, 362:59-62, 1993.
89. Pellegrini-Giampietro DE., Cherici G., Alesiani M., Carrla V., Moroni F.:

Excitatory amino acid and free radical formation may cooperate in the genesis of ischemia-induced neuronal damage, J. Neurosci., 10:1035-1041, 1990.

90. Park. S.T., et al.: Effect of methylmercury on the Fetal Mouse cerebral neurons, WK J. Environmental Science, 4:27-32, 1995.
91. Fridovich, I.: The biology of oxygen radicals, Sci., 201:875-880, 1978.
92. Hertz, F. and Cloarec, A.: Pharmacology of free radicals, Recent view on theiraction to inflammatory mechanism, Life Sci., 34:713-720, 1984.
93. Klebanoff, S. J.: Oxygen metabolism and the toxic properties of phagocytes, Ann. Int. Med., 93:480-489, 1980.
94. Mason, R.P. and Chignell, C.F.: Free radicals in pharmacology and toxicology-Selected topics, Pharmacol. Rev., 83(4):189-211, 1982.
95. McCord, J.M. and Fridovich, I.: The biology and pathology of oxygen free radicals, Ann. Int. Med., 89:122-127, 1978.
96. Maestro, R.F., Thaw, H.H., Bjork, J., Planker, M. and Arfors, K.E.: Free radicals as mediators of tissue injury, Acta Physiol. Scand. Suppl., 492:43-57, 1980.
97. Harman D.: Free radical theory of aging: Effect of free radical inhibitors on the mortality rate of male LAF_1 mice, J. Gerontol., 23:476-82, 1968.
98. Leibovitz B. E., Siegel B. V.: Aspects of free radical reactions in biological systems Aging, J. Gerontol., 35:261-6, 1980.

ABSTRACT

Effects of *Yukmijihwangtang* on the Biochemical Changes in Brain Tissue

Young-Goo Lee, In Lee, Byung-Soon Moon
Dept. of internal Medicine, College of Oriental Medicine
WonKwang University

The present experiment was designed to examine catecholamines, serotonine, amino acids, malondialdehyde and free radical scavenging activity, by administering *Yukmijihwangtang* extract of a variety of concentraction to senile brain.

The results were summarized as followings:

1. *Yukmijihwangtang* significantly increased noradrenaline in the striatum, hypothalamus, midbrain and pons-medulla oblongota of the brain tissue of senile rats, and even though *Yukmijihwangtang* increased noradrenaline also in other brain tissue, there was no significance.

2. *Yukmijihwangtang* significantly increased dopamine in the striatum, hypothalamus and midbrain of the brain tissue of senile rats, and even though *Yukmijihwangtang* increased dopamine also in other brain tissue, there was no significance.

3. *Yukmijihwangtang* significantly increased serotonine in the pons- medulla oblongota and cerebellum of the brain tissue of senile rats,and even though *Yukmijihwangtang* increased serotonine also in the other brain tissue except hypothalamus and midbrain, there was no significance.

4. *Yukmijihwangtang* significantly increased amino acid in the brain tissue of senile rats.

5. *Yukmijihwangtang* significantly decresed malondialdehyde and free radical in the brain tissue of senile rats.

According to the above results, *Yukmijihwangtang* is assumed to improve brain function by reacting on biochemical of the senile brain, and that *Yukmijihwangtang* can be used to treat regressive brain disease carrying symptoms of psychoactive disorders.