

## Elevated plus-maze를 이용한 신기환, 보중익기탕 및 사물탕의 항불안 효과

류종훈\*<sup>1</sup> · 김민선 · 황영선 · 육창수  
경희대학교 약학대학, <sup>1</sup>경희동서약학연구소

### Anxiolytic Effects of the Three Kinds of Traditional Chinese Medicine, Shin-Ki-Hwan, Bo-Jung-Ik-Ki-Tang, and Sa-Mul-Tang, Using the Elevated Plus-maze Test

Jong Hoon RYU\*<sup>1</sup>, Min Sun KIM, Young Sun HWANG and Chang Soo YOOK

College of Pharmacy and <sup>1</sup>East-west Pharmaceutical Research Institute, Kyung Hee University,  
1 Hoeki-dong, Dongdeamoon-ku, Seoul 130-701, Korea

(Received June 1, 2001; accepted June 20, 2001)

**Abstract** – Shin-Ki-Hwan (Shen-Qi-Wan, SKH), Bo-Jung-Ik-Ki-Tang (Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang, BJIKT), and Sa-Mul-Tang (Si-Wu-Tang, SMT) have been used for various kinds of deficiency syndromes, such as ‘yang’, ‘qi’, and ‘blood’, respectively. The objects of this study were to determine the effects of water extracts of three different kinds of traditional Chinese medicine (TCM), SKH, BJIKT, and SMT, on the anxiolytic activities in the elevated plus-maze test and to clarify the differences among ‘yang’, ‘qi’, and ‘blood’. The water extracts of SKH, BJIKT, and SMT were orally administered to male SD rats, at 1.0 g/kg for 10 days. All rats were subjected to behavioral tests for the anxiolytic activity at 10 days. SKH, for the benefiting ‘yang’ agents, significantly increased the ratio of open arms entry to the total arms entry and time spent in the open arms ( $p < 0.05$ ), suggesting anxiolytic effect. However, both BJIKT and SMT decreased the ratio of open arms entry to the total arms entry and increased times spent in the closed arms ( $p < 0.05$ ). From these findings, it can be speculated that SKH only exhibits anxiolytic effect and that the different anxiolytic effects in the elevated plus-maze test may be come from the meanings of ‘yang’, ‘qi’, and ‘blood’ in oriental diagnostics though the cases are restricted.

**Key words** □ Sa-Mul-Tang, Bo-Jung-Ik-Ki-Tang, Shin-Ki-Hwan, anxiety, anxiolytics, elevated plus-maze

불안은 환경의 변화에 적응하고자 할 때는 정상적인 정서 활동이라고 할 수 있지만, 부적합하거나 병적인 불안은 개인이나 가족 등에게 심각한 고통을 가져오기도 한다. 이러한 불안의 증상은 다양한 형태로 나타나기도 하는데 일반적으로 신경 구조의 이상에 의한 것이라고 알려져 있다 (Sandford 등, 2000).

불안에 대한 치료 약물의 연구는 오래된 약물의 재평가 및 적응증의 확대뿐만 아니라 새로운 약물의 개발, 특히 세로토닌 재흡수 억제제 등의 개발에 관심이 모아지고 있다. Argyropoulos 등(2000)은 다양한 종류의 항불안 약물이 있지만 거의 비슷한 정도로 다양한 병인에 기인된 불안에 유효하다고 보고하면서, 아직까지 확인은 되어 있지 않지만 항불안 약물의 작용기전에 일반적인 경로가 있을 것이며, 또

한 이러한 일반적인 경로로 서로 다른 작용을 가지는 약물들이 수렴할 것이라고 보고하였다. 그러나 임상적으로 유효한 항불안 약물들은 항불안의 효과뿐만 아니라 진정, 금단 현상의 유발 등의 부작용 때문에 사용에 신중을 기해야 하는 단점이 있다고 할 수 있다. 항불안 약물의 개발은 유용한 동물모델의 개발이 선행되어야 가능한 것으로, 본 연구에서 이용하고자 하는 elevated plus-maze 시험은 불안과 연관된 행동을 확인하는 방법으로서 널리 이용되고 있는 시험 방법으로 랫드 및 마우스에서 검증된 모델이다(Lister, 1987; Dawson과 Tricklebank, 1995).

기(氣)를 보하고 양(陽)을 보(補)한다는 표현은 한방약에서 사용되고 있는 개념이다(Cai, 1995). 인체의 음양, 기혈 부족을 보하고 그럼으로써 최약 증상을 제거할 수 있는 처방을 보기(補氣), 보양(補陽), 및 보혈제(補血劑)라고 하며, 보기 및 보양약은 오래 전부터 한방에서는 노인성 질환에서

\*To whom correspondence should be addressed.

의 기력회복 특히 노인성 치매 등에도 처방되어 온 것을 알 수 있다. 이러한 것은 비정상적인 기, 양 및 혈의 상태를 정상적인 상태로 회복시킨다는 것이어서, 어느 한 종류의 실험 모델이 있다면 실험 동물에서도 이러한 기, 양 및 혈의 개념을 확인할 수 있을 것으로 사료된다. 그러나 아직까지 이러한 개념에 대한 현대 약리학적 관점에서의 해석은 그렇게 풍부하지 않고, 단지 관념상에서 기가 허하다든지 양이 부족하다든지 하는 표현만을 쓰고 있을 뿐이다. Ryu와 Yook(2001) 및 Terasawa 등(1983)은 한방에서의 보혈이라는 의미가 혈액 생성의 증가라는 의미보다는 적혈구의 변형능 증가를 유도하여 순환 기능의 개선과 관련이 있을 것이라고 보고하였다. 따라서 기, 양, 및 혈에 대한 현대 약리학적 관점에서의 해석은 한방의 과학화를 위해서도 필수 불가결한 일이라고 하겠다. 본 연구에서는 elevated plus-maze(EPM)를 이용한 불안 동물모델을 이용하여 보기, 보양 및 보혈약의 항불안 효과를 확인하고, 항불안 효과와 보기, 보양 및 보혈과의 상관성에 대해서 검토해 보고자 하였다. 보양, 보기 및 보혈약으로서는 일반적으로 빈용되고 있는 신기환, 보중익기탕 및 사물탕을 사용하였다.

## 실험방법

### 실험동물 및 재료

실험동물은 9-10 주령의 웅성 SD 랫드를 바이오링크(주)(Chungbuk, Korea)사에서 공급받아 경희대학교 약학대학의 clean cage에 약 7일간 적응시켜 사용하였으며, 물과 사료는 자유롭게 섭취하도록 하였고, 온도( $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ), 습도( $55 \pm 10\%$ ) 및 명암주기(12 시간)는 자동으로 조절되도록 하였다.

신기환, 보중익기탕, 사물탕에 필요한 각종 약재는 숙지황을 제외하고 모두 경동시장(Seoul, Korea)에서 구입하여 사용하였고, 구중 구족한 숙지황은 대연제약회사(Incheon, Korea)에서 구입하여 사용하였다. 구성비는 원처방에 따라 하였으며(Table I), 추출은 물로 추출하였으며, 물의 양은 원생약의 10배 용량으로 하여  $100^{\circ}\text{C}$ 에서 2 시간 추출하였다. 추출이 완료된 다음 실온에서 방치한 후 Whatman(No. 1) filter paper로 거르고, 여액을 일정 volume이 될 때까지 감압 농축하여 동결건조(Elela, model FD-5N)하여 실험에 사용하였다.

### 항불안 효과 측정

항불안 효과는 SD 랫드를 이용하여 측정하였다. 모든 약물은 1 g/kg으로 10일 동안 경구로 투여하였다. 최종 약물 투여는 시험 시작 1시간 전에 투여가 종료되도록 하였다. 약물 투여가 종료된 후 항불안 효과의 측정자는 자가 제조된 EPM을 이용하였다. EPM은 arm의 길이를 40 cm로 직각으로 교차시키고 한쪽은 합성수지로 closed시키고, 다른 한쪽

**Table I.** Composition of Sa-Mul-Tang, Bo-Jung-Ik-Ki-Tang, and Shin-Ki-Hwan formulation

Formulation	Plant name	Amount used (ratio)
Sa-Mul-Tang	<i>Rehmannia glutinosa</i>	5
	<i>Paeonia lactiflora</i>	3
	<i>Angelica sinensis</i>	2
	<i>Ligusticum officinale</i>	3
Bo-Jung-Ik-Ki-Tang	<i>Astragalus membranaceus</i>	5
	<i>Panax ginseng</i>	3
	<i>Atractylodes japonica</i>	3
	<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	1.5
	<i>Angelica sinensis</i>	3
	<i>Citrus unshiu</i>	2
Shin-Ki-Hwan	<i>Cimicifuga heracleifolia</i>	1
	<i>Bupleurum falcatum</i>	1
	<i>Rehmannia glutinosa</i>	8
	<i>Dioscorea batatas</i>	4
	<i>Cornus officinalis</i>	4
	<i>Alisma orientale</i>	3
	<i>Poria cocos</i>	3
	<i>Paeonia moutan</i>	3
<i>Cinnamomum cassia</i>	1	
	<i>Aconitum carmichaeli</i>	1

은 open시켰다. 각 plate의 넓이는 10 cm로 하였으며, 중심 platform은 가로 10 cm 및 세로 10 cm로 하였고, arm은 지상에서 60 cm 떨어진 위치에 조정하여 사용하였다. 동물을 maze의 중앙에 가볍게 올려놓고 열려 있는 한 쪽의 arm으로 머리를 밖으로 향하게 한 다음 maze를 자유롭게 탐색하도록 하였다. 관찰시간은 5 분간으로 하였으며, 랫드가 열려 있는 arm에 머문 시간 및 닫혀 있는 arm에 머문 시간, 각 arm으로의 출입 횟수 등을 각각 측정하여 항불안 효과를 측정하였다.

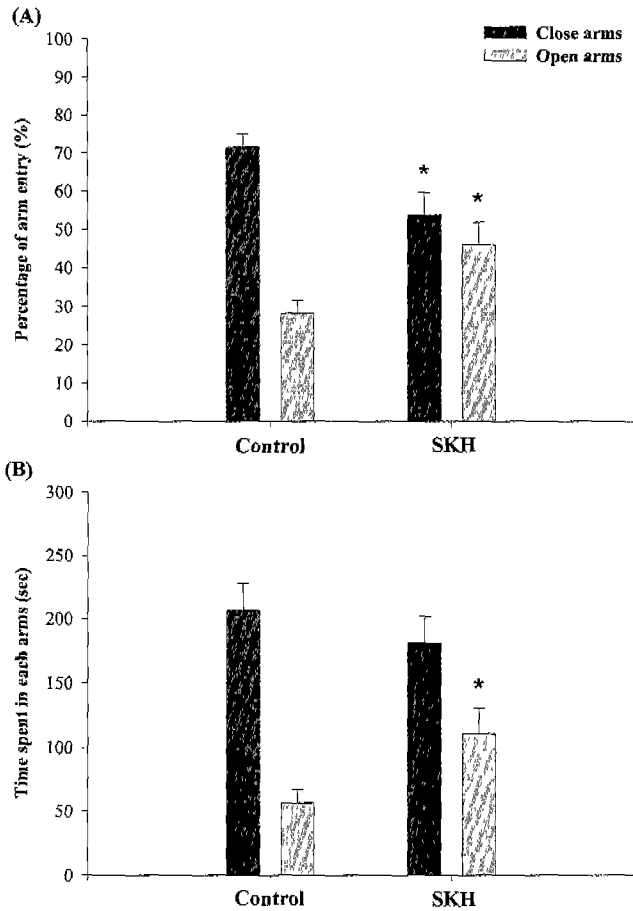
### 통계처리

모든 실험결과는 one way analysis of variance(ANOVA)를 이용하여 통계 처리하였고, 유의성이 인정될 경우 Duncan's test를 사용하여  $p < 0.05$  수준 이하에서 유의성을 검정을 실시하였다.

## 실험결과

### EPM에서의 신기환의 효과

EPM을 이용한 신기환의 항불안 효과를 Fig. 1에 나타내었다. Fig. 1의 (A)에서 알 수 있는 바와 같이, 전체 arm으로의 진입 횟수에 대한 open arm으로 들어간 횟수의 비율은 대조군에 비해 신기환 투여군에서 약 20% 이상 유의성

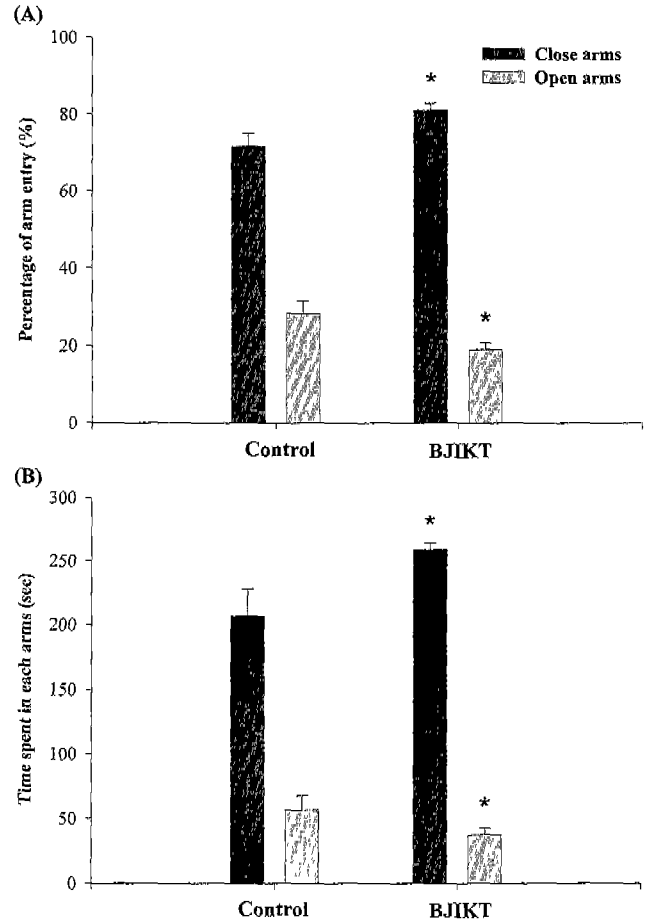


**Fig. 1.** Effects of the water extract of Shin-Ki-Hwan on (A) the percentage of arm entries and (B) the time (sec) spent in the open arms or closed arms of the elevated plus maze during a 5-min test in rats. Shin-Ki-Hwan (SKH, 1 g/kg) and the vehicle (10 ml/kg) as control were orally treated once a day for 10 days. The bars are expressed as the mean  $\pm$  EM of 8 or 10 rats. \* $P < 0.05$  as compared with the control group (one-way ANOVA followed by Duncan's test).

있게 증가됨을 관찰할 수 있었고 ( $p < 0.05$ ), closed arm으로 들어간 횟수에 대한 비율은 대조군에 비하여 유의성 있게 감소하였다( $p < 0.05$ ). 한편, open arm에서 머무는 시간이 대조군에서  $56.8 \pm 11.0$ 초였으며, 신기환 투여군에서는  $110.9 \pm 19.7$ 초로 신기환 투여군에서 현저하게 연장되었음을 알 수 있었다( $p < 0.05$ , Fig. 1(B)). 이와는 반대로 closed arm에 머무르는 시간은 감소되었으나, 유의성 있는 변화는 관찰되지 않았다.

#### EPM에서의 보중익기탕의 효과

EPM을 이용한 보중익기탕의 항불안 효과를 Fig. 2에 나타내었다. 전체 arm으로의 진입 횟수에 대한 open arm으로 들어간 횟수의 비율은 대조군에 비해 보중익기탕 투여군에서 약 10% 정도 감소하였으며( $p < 0.05$ ), closed arm으로

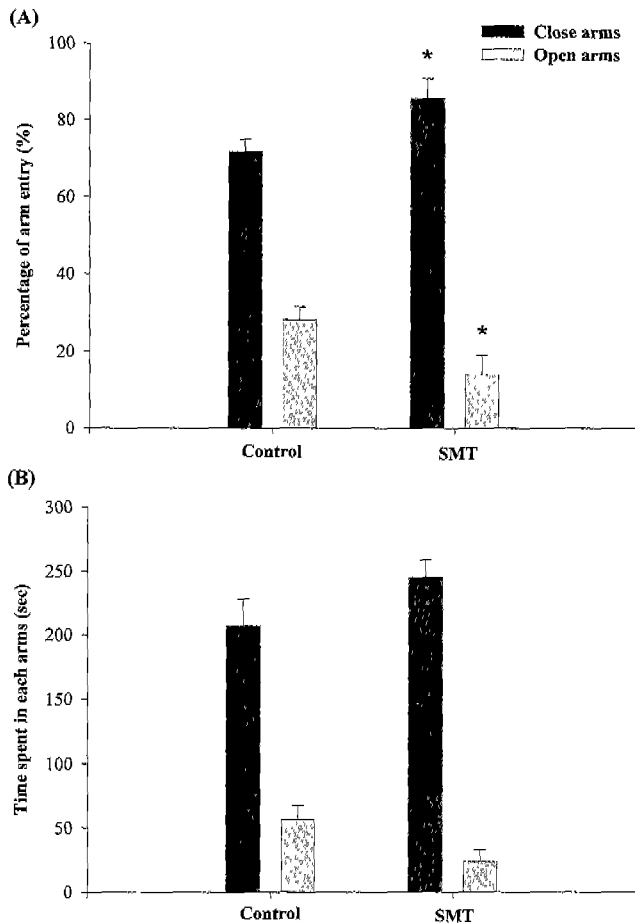


**Fig. 2.** Effects of the water extract of Bo-Jung-Ik-Ki-Tang on (A) the percentage of arm entries and (B) the time (sec) spent in the open arms or closed arms of the elevated plus maze during a 5-min test in rats. Bo-Jung-Ik-Ki-Tang (BJIKT, 1 g/kg) and the vehicle (10 ml/kg) as control were orally treated once a day for 10 days. The bars are expressed as the mean  $\pm$  EM of 9 or 10 rats. \* $P < 0.05$  as compared with the control group (one-way ANOVA followed by Duncan's test).

들어간 횟수에 대한 비율은 대조군에 비하여 유의성 있게 증가됨을 관찰할 수 있었다( $p < 0.05$ ). Open arm에서 머문 시간은  $37.3 \pm 6.0$ 초로 대조군에 비해 약 20초 정도 감소되었으며( $p < 0.05$ ), closed arm에 머문 시간은  $259.0 \pm 5.5$ 초로 유의성 있게 증가됨을 관찰할 수 있었다( $p < 0.05$ ).

#### EPM에서의 사물탕의 효과

Fig. 3은 EPM에서의 사물탕의 항불안 효과에 대한 결과를 나타내는 것이다. Fig. 3의 (A)에서 알 수 있는 바와 같이, 전체 arm으로의 진입 횟수에 대한 open arm으로의 진입 횟수의 비율이 대조군에서  $28.26 \pm 3.36\%$ 인데 비해 사물탕 투여군에서  $14.07 \pm 5.02\%$ 로 약 14% 정도 감소됨을 관찰할 수 있었다( $p < 0.05$ ). 그러나, closed arm으로 들어간 횟수에



**Fig. 3.** Effects of the water extract of Sa-Mul-Tang on (A) the percentage of arm entries and (B) the time (sec) spent in the open arms or closed arms of the elevated plus maze during a 5-min test in rats. Sa-Mul-Tang (SMT, 1 g/kg) and the vehicle (10 ml/kg) as control were orally treated once a day for 10 days. The bars are expressed as the mean  $\pm$  EM of 9 or 10 rats. \* $P < 0.05$  as compared with the control group (one-way ANOVA followed by Duncan's test).

대한 비율은 대조군에 비하여 유의성 있게 증가하였다 ( $p < 0.05$ ). Closed arm에서 머무는 시간은 대조군에 비하여 사물탕 투여군에서 약 40초 정도 증가하였으며, open arm에 머무는 시간은 감소되었으나 모두에서 유의성 있는 변화는 관찰되지 않았다.

## 고 찰

Elevated plus-maze를 이용한 본 연구에서 사용한 서로 다른 세 종류의 한약 처방 중에서 open arm으로의 진입 횟수 및 open arm에 머문 시간을 유의성 있게 연장시킨 약물로서는 신기환이었으며, 보중익기탕 및 사물탕은 대조군보다 open arm으로의 진입 횟수 및 머문 시간이 오히려 감소되었다. 이러한 결과는 신기환이 항불안 작용을 가지고

있음을 의미하는 것이라고 할 수 있다.

Handley와 Mithani(1984)에 의해 개발된 elevated plus-maze는 불안에 대한 동물 모델로서 우수하다고 인정되고 있으며, 항불안 약물의 검색은 arm에 진입한 전체 횟수에 대한 open arm에 진입한 횟수의 비율 및 open arm에 머문 시간으로 평가된다. Open arm에 대한 기피 정도의 감소는 open arm에서 머문 시간의 연장 및 open arm으로의 진입 횟수의 증가로 표출되며, 이는 closed arm의 진입 횟수 및 머문 시간의 감소로 표현된다. 따라서 EPM을 이용한 항불안 실험동물 모델에서 신기환 투여의 경우 항불안 효과와 일치한다고 할 수 있다.

신기환은 보양제(補陽劑)로 분류되는 처방으로, 8 가지 생약이 함유되어 있어 팔미지황환이라고도 불리워지고 있다. 따라서 본 연구에서는 양(陽)을 보(補)해주는 약물로서 신기환을 사용하였다. 신기환은 피로, 권태감이 심하고 요량이 감소하면서 수족에 교대로 냉감과 열감이 있는 증상에 사용하는 약물로 알려져 있는데 주로 중년 이후 특히 노령자에게 빈용되는 약물로 알려져 있다(조기호, 1999). Hirokawa 등 (1996)은 신기환의 투여로 진맥증 개선을 보고하면서 아세틸콜린 신경계와 관련성이 있음을 보고하고 있다. 그러나 신기환의 항불안 작용에 대해 보고된 바는 없다. EPM을 이용한 본 연구에서 신기환 투여는 open arm으로의 진입 횟수에 대한 비율을 대조군에 비하여 현저히 증가시켰음을 관찰할 수 있었고, 또한 open arm에 머문 시간도 약 2 배 이상 연장시키고 있음을 관찰할 수 있었다. 이러한 결과는 위에서 서술한 바와 같이 신기환의 항불안 작용을 나타내는 것이라고 할 수 있다. 그러나, 이러한 신기환의 항불안 작용이 locomotor activity의 증가에 기인된 것인지 분명하지 않다. EPM을 이용한 항불안 약물의 평가에서 locomotor activity가 변화하지 않으면서 open arm으로의 진입 횟수의 증가 및 open arm에서 머문 시간의 증가를 가져오는 약물의 경우 항불안 효과가 있는 것이라고 보고되어 있으며, locomotor activity를 open arm 또는 closed arm으로의 총 진입 횟수로 규정하고 있다(Wall과 Messier, 2001). 본 연구에서도 각 약물의 투여에 의해 locomotor activity가 변화되었는지 여부를 확인하고자 open arm 또는 closed arm으로의 총 진입 횟수에 대하여 검토한 결과, 어느 약물에 의해서도 각 arm으로의 총 진입 횟수는 대조군과 비교시 변화를 보이지는 않았다(data not shown). 결론적으로 신기환은 locomotor activity의 변화 없이 항불안 작용을 갖는 것이라고 할 수 있다. 신기환은 보음(補陰) 작용을 가지는 육미지황환에서 계지 및 부자를 더 함유하여 전혀 반대의 작용인 보양(補陽) 작용을 가지는 처방이다. 따라서 신기환의 작용 중, 주작용은 계지 및 부자라고 봄이 타당하다. 高木와 木村(1997)은 계지의 cinnamaldehyde가 중추 억제 작용 특히 진정작용이 있다고 보고하고 있다. 한편, Ikeda 등

(1994)은 부자의 작용을 보고하면서 반복되는 저온 스트레스 상태에서 부자를 투여하였을 때 대뇌 피질에서의 노르아드레날린의 함량이 감소된다고 보고하였다. 이러한 사실로부터 신기환의 항불안 작용은 부자와 계지의 작용이 기인된다고 추론이 가능하다고 생각된다. 그러나 부자 및 계지의 어떠한 성분이 항불안 작용을 가지는지 더 연구가 필요한 부분이라고 하겠다.

보중익기탕은 기(氣)를 보(補)하는 보기제(補氣劑)로 분류되며, 소화기능이 떨어지고 사지권태감이 심한 허약 체질의 환자에게 투여하는 약물로 일본에서는 강장약으로 분류되고 있다(조기호, 1999). 본 연구에서는 기(氣)를 보(補)하는 약물로 보중익기탕을 사용하였다. Koshikawa 등 (1998)은 보중익기탕이 우울증에 대해 개선의 효과가 있다고 보고하고 있다. 우울증에 대한 치료약물은 시냅스 간극에서의 noradrenalin 또는 serotonin의 함량을 증가시킴으로써 작용을 나타내는데, 불안증에 대한 치료는 오히려 serotonin 신경계의 활성화를 감소시킴으로써 치료 효과를 거둘 수 있다고 알려져 있다. 그런데 본 연구에서 보중익기탕의 투여는 open arm으로의 진입 횟수를 유의성 있게 감소시켰으며, 동시에 closed arm에서 머문 시간을 연장시키고 있음을 알 수 있다(Fig. 2). 이러한 사실로부터 보중익기탕의 투여로 open arm에 대한 기피 정도가 증가되었음을 알 수 있고, 불안과는 반대 방향으로 작용하고 있음을 시사한다고 할 수 있다. 그러나, 이러한 행동 약리학적인 현상이 보중익기탕의 항우울 작용의 표현인지 본 연구 결과로는 추론할 수 없다.

한편, 사물탕 투여군에서도 보중익기탕을 투여한 경우와 거의 유사한 결과가 관찰되었다. Fig. 3에서 알 수 있는 바와 같이 사물탕의 투여에 의해 open arm에 진입한 비율과 open arm에 머문 시간이 감소되었다. 그러나 사물탕 및 보중익기탕 모두에서 대조군보다 closed arm에서 머문 시간 및 진입횟수의 증가를 가져 온 이유는 불분명하다. 보중익기탕이 우울증에 대해 개선의 효과를 가지고 있다고 보고한 Koshikawa 등 (1998)의 연구 방법을 이용한다면 EPM을 이용한 본 연구에서 거의 유사하게 표출된 사물탕 및 보중익기탕의 행동 약리학적인 변화를 구분할 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 이 부분에 대해서는 더욱 연구가 필요하다고 하겠다.

Hirokawa 등 (1999) 및 Ohta 등 (1993)은 신기환 및 사물탕이 모두 건망증에 유효하며, 모두 아세틸콜린 신경계를 경유하여 건망증을 개선시킨다고 보고하고 있다. 그러나 본 연구실의 연구결과에 의하면 mouse를 이용한 scopolamine 투여에 의한 건망증 모델에서 사물탕이 가장 효과가 우수했으며, 보중익기탕 및 신기환의 경우 미미한 정도의 효과만을 보였다(Park et al., 2001). 이러한 결과는 신기환의 경우 아세틸콜린 신경계보다는 불안과 관련된 신경계와 더 관련성이 있으며, 사물탕의 경우 아세틸콜린 신경계와 관련

이 있음을 추론할 수 있다.

이상의 결과는 비록 사용한 약물이 한정적이지만 보양(補陽) 약물로 분류되는 신기환의 경우 항불안 작용을 나타낸다고 보여지며, 이러한 항불안 작용이 양(陽)을 더해줌으로써 나타난 결과라고 추론할 수 있으며, 보혈(補血) 및 보기(補氣)시키는 약물인 사물탕 및 보중익기탕의 경우 항불안과는 거의 관계가 없는 것으로 생각된다. 그러나 양(陽)을 더해주는 것이 항불안 작용과 어떠한 상관관계가 있는지 알 수 없으며, 향후 보양(補陽)시키는 다양한 약물을 이용하여 항불안 작용을 검토한다면 보양의 의미와 항불안과의 상관관계를 더욱 명확히 할 수 있을 것으로 보인다.

## 감사의 말씀

본 연구는 2000년도 경희대학교 교비 연구비(2000-1U0100010)의 지원에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다. 아울러 본 연구에서 행동관찰 및 동물사육에 도움을 주신 경희대학교 한약학과 4학년의 박민선, 윤병훈 및 장중수 학생에게 깊이 감사드립니다.

## 참고문헌

- Argyropoulos, S. V., Sandford, J. J., and Nutt, D. J. (2000). The psychobiology of anxiolytic drug. Part 2: Pharmacological treatments of anxiety. *Pharmacol. Ther.* **88**, 213-227.
- Cai, J. F. (ed). (1995). Advanced textbook on traditional chinese medicine and pharmacology. Vol. 1, pp. 164-219. New World Press, Beijing, China.
- Dawson, G. R. and Tricklebank, M. D. (1995). Use of the elevated plus maze in the search for novel anxiolytic agents. *Trends Pharmacol. Sci.* **16**, 33-36.
- Handley, S. L. and Mithani, S. (1984). Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of 'fear'-motivated behaviour. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* **327**, 1-5.
- Hirokawa, S., Nose, M., Ishige, A., Amagaya, S., Oyama, T., and Ogihara, Y. (1996). Effect of Hachimi-jio-gan on scopolamine-induced memory impairment and on acetylcholine content in rat brain. *J. Ethnopharmacol.* **50**, 77-84.
- Ikeda, Y., Oyama, T., and Taki, M. (1994). Effect of processed Aconiti tuber on catecholamine and indoleamine contents in brain in rats. *Acta Anaesthesiol Belg.*, **45**, 113-118.
- Koshikawa, N., Imai, T., Takahashi, I., Yamauchi, M., Sawada, S., and Kansaku A. (1998). Effects of Hochu-ekki-to, Yoku-kan-san and Saiko-ka-ryukotsu-borei-to on behavioral despair and acetic acid-induced writhing in mice. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* **20**, 47-51.
- Lister, R. G. (1987). The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology (Berl)* **92**, 180-185.
- Ohta, H., Ni, J. W., Matsumoto, K., Watanabe, H., and Shimizu, M. (1993). Peony and its major constituent, paeoniflorin,

- improve radial maze performance impaired by scopolamine in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **45**, 719-723.
- Park, M. S., Jang, J. S., Yoon, B. H., Kim, M. S., Lee, H. Y., Hwang, Y. S., Lee J. H., Yook, C. S., and Ryu, J. H. (2001). Differentiation of the three kinds of traditional Chinese medicine, Sa-Mul-Tang, Bo-Jung-Ik-Ki-Tang, and Shin-Ki-Hwan, from the two behavioral parameters using the elevated plus-maze test. *Proceedings of the pharmaceutical society of Korea* **1**, 216-217.
- Ryu, J. H. and Yook, C. S. (2001). The effects of Sa-Mul-Tang (Si-Wu-Tang), a traditional chinese medicine, on phenylhydrazine-induced anemic rats. *J. Appl. Pharmacol.* **9**, 1-6.
- Sandford, J. J., Argyropoulos, S. V., and Nutt, D. J. (2000). The psychobiology of anxiolytic drugs. Part 1: Basic neurobiology. *Pharmacol. Ther.* **88**, 197-212.
- Terasawa K., Kimura M., Sakuragawa N., Uchiyama Y., Toriizuka K., Ueno M., Horikoshi I. (1983). Effects of anti-"Oketsu" drugs on blood coagulation and fibrinolysis. *Yakugaku Zasshi* **103**, 313-318.
- Wall, P. M. and Messier, C. (2001). Methodological and conceptual issues in the use of the elevated plus-maze as a psychological measurement instrument of animal anxiety-like behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **25**, 275-286.
- 高木敬次郎, 木村正康 (1997). 韓方藥理學. pp128-131. 南山堂, 東京, 日本.
- 조기호 (1999). 한방처방의 동서의학적 해석 방법론. 도서출판 고려의학, 서울.