

치자의 스트레스 관련 생리 활성: 홍삼과의 비교 연구

고홍숙 · 이금선 · 블랜딜 · 박형근 · 유구용* · 임동술 · 정인경** · 오세관*** · 정재훈#
삼육대학교 약학과, *삼육대학교 화학과, **호남대학교 피부미용학과, ***이화여자대학교 의과대학 약리학실
(Received May 25, 2005; Revised July 5, 2005)

Stress Related Activities of *Gardenia Jasminoides*: Comparative Study with the Effects of Red Ginseng

Hong Sook Ko, Geum Seon Lee, Blendyl Sagan Tan-Lee, Hyung Geun Park, Gu Young Yoo*, Dong Sool Yim, In Kyung Jung**, Sei Kwan Oh*** and Jae Hoon Cheong#

Department of Pharmacy, Sahmyook University, Seoul 139-742, Korea

**Department of Chemistry, Sahmyook University, Seoul 139-742, Korea*

***Department of Beauty art, Honam University, Kwangju 502-791, Korea*

****Department of Pharmacology, College of Med., Ehwa University, Seoul 120-750, Korea*

Abstract — *Gardenia Jasminoides* (GJ) is traditionally used for treatment of hepatic disease, insomnia, anxiety, and inflammatory disease. The aim of this study is to examine effects of GJ extract in response to stress. Animals of the normal group were not exposed to any stress and the control group were exposed to stress. The rats of the Ginseng and GJ supplementary group were orally administered once a day with 100 mg of red ginseng extract, 100 mg of GJ extract/kg body weight. The mice were given water containing 200 mg of red ginseng extract, 200 mg of GJ extract/100 ml potable water. Animals were given supplements for 7 days without stress, and then were given supplements for 5 days with restraint and electroshock stress. After loading final stress, we examined stress related behavioral changes of experimental animals and measured the levels of blood corticosterone. GJ-supplementation partially blocked the stress effect on locomotion and elevated plus maze test in rats, and also partially blocked stress-induced behavioral changes such as freezing, burrowing, face-washing, smelling and rearing behavior in rats. The effect was almost equipotent to Ginseng's effect. GJ-supplementation didn't influence on fatigue related behavior or physical stress resistance. GJ-supplementation decreased the levels of blood corticosterone which is increased by stress in rats. These results suggest that GJ protects partially the living organism from stress attack and it has the potential to be used as a functional material to alleviate stress response.

Keywords □ *Gardenia Jasminoides*, anti-stress, behavior, corticosterone, red ginseng

스트레스는 정신 건강과 관련된 대표적 용어로서 "외부적인 자극(스트레스 요인)에 의해 발생하는 유기체에게 해로운 반응 또는 변화"로 정의할 수 있다.¹⁾ 질병의 90% 이상이 스트레스에 기인한다는 보고와 함께, 스트레스가 건강 생활 또는 질병의 유발에 영향을 미치고 있다는 사실에 대해서는 누구나 인정하지만, 그 영향 정도 또는 질병 유발과의 직접적인 관련성에 대해서는 논란의 여지가 있다.¹⁻⁵⁾ 그러나 스트레스는 삶의 질을 결정하는 주요소로 인식되고 있으며, 우울증 등과 같은 정신장애, 신경성 위·십이지

궤양 등과 같은 소화기장애, 스트레스성 갑상선기능항진증 등과 같은 내분비장애, 스트레스성 기미나 여드름 등과 같은 피부장애 및 부정맥이나 협심증과 같은 심혈관장애 등의 다양한 질환들이 스트레스로 인해 유발되는 것으로 보고 되고 있다.⁴⁻¹⁰⁾ 이 때, 스트레스의 자극과 반응은 시상하부-뇌하수체-부신 축의 연쇄적 과정, 즉, 스트레스 자극이 대뇌 등의 자극을 통해 시상하부의 부신 피질 자극 호르몬 유리인자(CRF)의 생성·분비와 교감신경의 흥분을 유도하고, CRF는 뇌하수체 전엽에서 부신피질자극 호르몬(ACTH)의 생성과 분비를 자극하고, ACTH는 부신피질 세포의 분화와 증식 및 corticosteron의 생성·분비를 자극하며, 교감신경의 흥분은 부신 수질의 흥분을 유도하는 과정들을 통하여 발현되는 것으로 여겨지고 있고, 이들 과정의 호르몬 변화와 행동학적

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-3399-3361, 3657 (팩스) 02-979-5931
(E-mail) cheongjh@syu.ac.kr

변화가 스트레스 정도를 나타내는 지표로 활용되고 있다.¹¹⁻¹³⁾

우리생활 중에 스트레스 원인을 완전히 해소하기란 불가능하기 때문에 스트레스를 완화할 수 있는 방안을 마련하는 것은 국민 보건을 위해 매우 중요한 일이며, 특별히, 스트레스를 완화할 수 있는 의약품 또는 건강기능성 식품의 개발은 스트레스 관련 질환의 치료에 큰 도움을 줄 수 있을 것이다. 전통적으로 인삼 관련 물질들이 스트레스의 예방과 완화 활성이 있는 것으로 알려지고 있으나 그 활성이 어떤 성분, 어떤 용량에 의해 유도되며, 어떤 기준으로 인삼 제품의 항스트레스 효능을 인정할 것인지에 대해서는 논란이 많은 실정이며 이런 이유 때문에 항스트레스 관련 의약품 또는 기능성식품으로 개발이 지연되고 있다. 이에 본 연구자 등은 이전 연구에서 의약품 또는 건강기능성 식품의 항스트레스 효능 평가를 위해 흰쥐와 생쥐에서 스트레스를 유발하고 이를 판정할 수 있는 기준들과 방법들을 설정하고 체계화하여 생약 물질들을 중심으로 효능검색을 실시하여오고 있다.^{14,15)}

스트레스로 인해 유발되는 우울증, 신경과민, 수면장애 및 소화장애 등의 치료 보조 및 증상 개선을 위해 인삼 추출물과 그 성분들, DHA, 은행잎 추출물과 그 성분들이 시험되어오고 있고, 이들 중 홍삼 추출물과 그 성분인 인삼사포닌들의 항스트레스 효과가 다양한 연구들을 통해 밝혀지고 있다.¹⁴⁻²⁰⁾ 인삼 외에 여러 생약 추출물을 활용한 스트레스 완화방안들이 모색되고 있으며, 이러한 방안의 일환으로 본 연구자들은 치자 메탄올 추출물의 스트레스관련 생리활성여부를 검색하였다.

치자는 꼭두서니과(Rubiacea)에 속하는 치자나무(*Gardenia jasminoides Ellis*) 또는 기타 등속식물의 성숙한 과실을 말한다. 치자는 대표적인 한성(寒性)약제로서 청열(淸熱), 瀉火(瀉火)하는 효능이 있어서 한방에서는 진정, 소염, 지혈, 해열 및 이담 효과를 기대하여, 정신불안, 충혈, 황달 및 출혈 등의 증상을 개선하는데 사용되어 왔다.²¹⁾ 이 효능들 중 진정 및 정신불안 개선 효과는 항스트레스 효과와 관련이 있을 것으로 사료되어, 본 연구에서는 스트레스관련 생리활성에 대한 치자추출물의 효능을 검색하였다. 이전 연구를 통하여 확립한 스트레스 유도 방법과 스트레스 수준 평가 방법을 활용하여 치자 메탄올 추출물의 스트레스관련 생리활성 정도를 홍삼 추출물의 효능과 비교 검색함으로써 항스트레스 건강기능성 식품의 원료로서 치자의 개발 가능성을 확인하였다.

실험 방법

실험동물 및 물질 투여

성숙한 웅성 Sprague Dawley 흰쥐(SD Rat-12주령)와 웅성 ICR 생쥐(25±5 g)를 한림실험동물주식회사(화성, 한국)에서 구입하여 1주일간 안정화시킨 후에 시험 목적에 맞게 분류하여 스트레스가 없는 사육 조건 즉, 항온(22±3°C), 항습(55±5%), 조명(200~300 LUX 12시간/1일), 소음(40 dB 이하), 적정한 식이와

음수 조건 및 기타 스트레스 자극이 없는 환경에서 사육한 후 또는 사육하면서 연구를 진행하였다. 사육기간 동안 음식과 물은 자유롭게 먹을 수 있도록 하였으나 스트레스 유도 또는 반응 검색 동안은 물과 사료를 주지 않았다. 동물들은 어떤 스트레스에도 노출시키지 않고 약물도 투여하지 않은 정상군, 생리식염수를 경구투여하고 스트레스에 노출시킨 음성대조군, 홍삼 100 mg/kg을 경구 투여하고 스트레스에 노출시킨 양성대조군 및 치자의 메탄올 추출물 100 mg/kg 또는 200 mg/kg을 투여하고 스트레스에 노출시킨 치자치치치군으로 구분하였고, 동물들에게 홍삼과 치자는 5일간 전처치한 후, 5일간 경구 투여와 함께 스트레스를 부과한 후 스트레스 정도를 검색하였다. 약물의 전처치는 오전 10시에서 12시 사이에 실시하였고, 스트레스 부과와 반응 검색은 오전 10시에서 오후 3시 사이에 실시하였다.

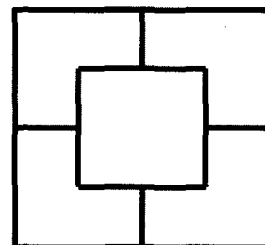
치자 1 kg을 취하여 세절하여 Shin 등²¹⁾의 방법을 사용하여 메탄올로 3시간씩 3회 가열, 추출하여 그 여액을 모아서 감압농축하여 메탄올을 완전제거하고 생리활성용 검액으로 조제하였다. 양성대조군에 투여된 홍삼농축액으로 시중에서 판매되는 정관장 홍삼정(한국인삼공사)을 사용하였다.

스트레스 유도

흰쥐의 경우 스트레스를 받는 5일 동안, 오전 9시에서 오후 2시 사이에 약물을 경구투여 한 후 스트레스에 노출시켰다. 흰쥐를 환기가 잘 되는 원추형의 플라스틱 튜브(직경 6.2 cm, 길이 16.5 cm)에 매일 30분간 구속시킨 후 1 mA 강도, 20초 간격으로 1초간씩 5분간 전기 충격을 가함으로 스트레스를 부과하였다.^{14,15)} 스트레스를 부과하는 동안에는 어떠한 음식과 물도 허용하지 않았다. 육체적 스트레스 저항성을 시험하기 위해 생쥐에게 8±1°C를 유지하는 수욕조에서 2회 잠수 할 수밖에 없을 때까지 시간, Rotarod에 머무는 최대시간 및 평형줄에서 떨어지지 않고 머무는 시간을 측정하였다.

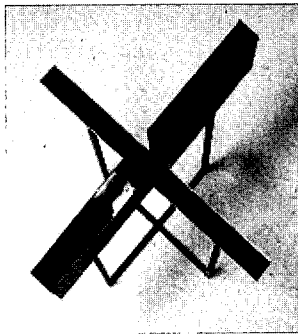
일반 운동활성 측정

최종 스트레스를 부과한 후 동물의 행동변화는 비디오 모니터-컴퓨터 시스템으로 체계화된 Ethovision 시스템(Noldus IT b.v., Netherlands)를 사용하여 검색되었다. 일반운동활성은 검정 상자(47×47×42 cm) 내에서 20분간 총 이동거리와 운동 시간을 기준으로 측정하였다.^{15,22)}



Elevated plus-maze 시험

Elevated plus-maze 상자와 장치는 2개의 열린 길(흰쥐의 경우 50×10 cm와 생쥐의 경우 30×6 cm의 넓이, 90~100 LUX 밝기)과 2개의 닫힌 길(흰쥐의 경우 높이 30cm와 생쥐의 경우 20cm의 벽으로 각각 둘러싸여 있음, 10~20 LUX 밝기)이 직각으로 교차되고 중심에서 네 방향의 길로 뻗어나가도록 구성되어 있다. 전체 기구는 바닥에서 50 cm 높이에 설치되었다. 동물에게 최종 스트레스를 부과하고 10분 후에 동물을 중심 정사각형 공간에 두고, 10분 동안 자유롭게 움직이도록 놓아둔 후 열린 공간과 닫힌 공간에 동물이 머무는 시간을 측정하였다.^{15,22)}



스트레스 관련 특이적인 행동 활성 측정

마지막 스트레스를 부과한 후, 각각의 투명플라스틱 관찰 상자(40×20×18 cm, 모서리는 직각, 높이 30 cm)에서 동물들의 특이적인 스트레스 관련 운동활성을 측정하였다. 즉, smelling(쿵쿵거림), burrowing(앞발로 굴을 파는 행동), freezing(호흡의 움직임이 없는 상태), face washing(앞발로 두부의 전면을 만지는 행동) 및 grooming(입으로 몸 단장을 하는 행동) 등 1시간을 10분 동안 측정하였다. Rearing(앞발과 고개를 드는 행동)은 20분 동안 그 행동 빈도수를 측정하였다.^{15,18,22)}

육체적 스트레스 저항력 시험

웅성 생쥐에게 시험물질을 5일 동안 경구 투여한 후 6~8°C의 냉욕 풀에서 지칠 때(2회 잠수 시점)까지의 수영시간을 측정하였고, 평형줄(4 mm 직경, 150 cm 길이, 80 cm 높이)에서 떨어질 때까지 머무는 시간을 측정하였으며, 생쥐가 직경 3.5 cm, 60 rpm 속도의 회전판(UGO BASILE, Italy)에서 떨어질 때까지 견디는 시간을 측정하였다.^{20,23,24)}

부신의 무게 및 혈중 Corticosterone 함량 측정

최종 스트레스를 부과하고 30분 후에 심장에서 직접 혈액을 채취하고, 부신을 적출하여 무게를 측정하였다. 혈액 중 corticosterone 함량은 SI-2 3004 column과 UV-Visible detector를 사용하여 HPLC(Shiseido, Tokyo, Japan)로 240 nm에서 흡광도를 측정하였다.²⁵⁾ Dexamethasone(Sigma, St, Louis, MO,

U.S.A.)을 내부 표준으로 사용하였고, 에세토니트릴 : 메탄올 : 0.1% 황산용액(32 : 4 : 64)을 이동상으로 사용하였다.

Statistical analysis

실험결과는 평균값±S.E.M.으로 나타냈고, ANOVA와 Newman-Keuls test(post hoc 비교)를 사용하여 유의성 검정을 실시하였다.

실험 결과

일반 운동활성 측정

Fig. 1에서 보는 바와 같이 흰쥐에게 스트레스를 부과하면 일반 운동의 활성이 정상 동물에 비해 유의성있게 저하되는 것을

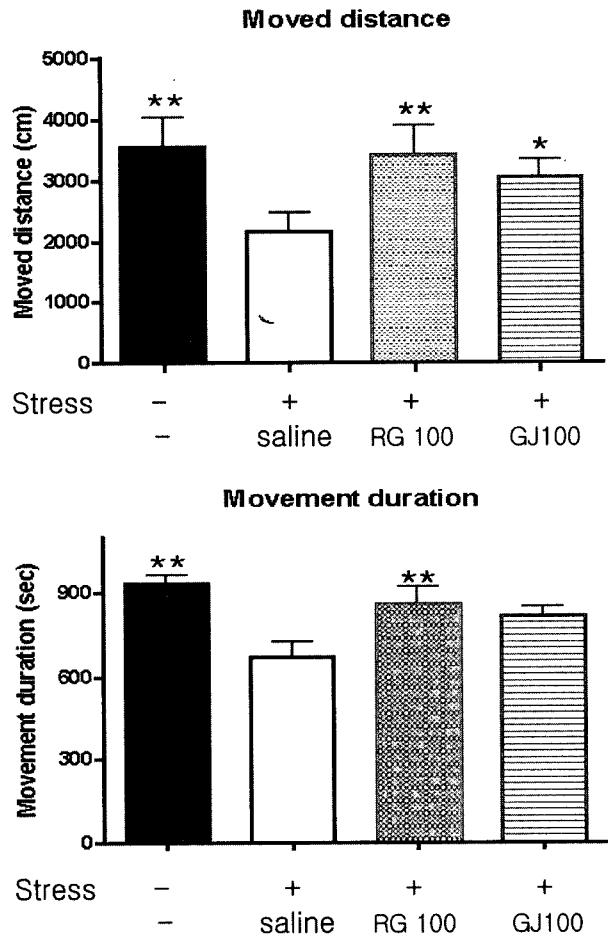


Fig. 1 - Effects of GJ on locomotor activity in rats. Each bar represents mean±SEM of 9 animals on the total moved times and distances for 20 minutes after loading stress. The normal group were not exposed to any stress and the control group were exposed to stress. The others were supplemented RG 100 mg/kg or GJ 100 mg/kg and exposed to stress. No-stress, RG (Red Ginseng)+stress or GJ (*Gardenia Jasminoides*)+stress versus Stress+saline, ***p*<0.01; **p*<0.05 (Newman-Keuls test).

관찰할 수 있었고 그 변화가 항스트레스 효능이 있는 것으로 알려진 홍삼 추출액의 투여에 의해 스트레스가 부과되지 않은 실험군과 유사한 수준으로 반전되는 것을 볼 수 있다. 스트레스 부과 군과 비교할 때 치자 투여군 역시 반전되는 양상을 나타내었으나 총 이동시간에서는 유의성 있는 변화가 나타나지 않았고 총 이동거리에서만 유의성 있는 회복 효과를 나타내었다.

Elevated plus-maze 시험

불안을 느끼는 동물들이 어둡고 닫힌 공간에 머무르려는 성질을 활용하여 Elevated plus-maze 장치에서 10분간 흰쥐의 행동을 관찰한 결과 Fig. 2에서 보는 바와 같이 스트레스에 노출된 동물은 정상동물에 비해 닫힌 공간에 머무는 시간이 유의성있게 증가한 반면, 열린 공간에 머무는 시간은 감소하였다. 뿐만 아니라, plus-maze 장치에서 방향을 전환한 정도도 유의성 있게 감소하였다. 닫힌 공간과 열린 공간에 머무는 시간과 방향전환 정도는 홍삼 추출액의 투여에 의해 스트레스가 부과되지 않은 실험군과 유사한 수준으로 반전되는 것을 볼 수 있다. 스트레스 부과 군과 비교할 때 치자 투여군 역시 열린공간과 닫힌 공간에 머무는 시간이 홍삼 투여군과 유사한 수준으로 회복되었다. 그러나 방향전환 정도는 반전되는 양상을 나타내었으나 유의성 있는

변화가 나타나지 않았다.

스트레스 관련 특이적인 행동 활성 측정

흰쥐 또는 생쥐들이 불안 또는 스트레스 자극을 받았을 때 특이적으로 감소 또는 증가하는 행동 활성을 관찰한 결과 정상 동물군에 비해 스트레스를 부과 받은 흰쥐들의 경우 Fig. 3에서 보는 바와 같이 freezing, burrowing, grooming과 face-washing 행동을 유의성있게 오랫동안 지속한 반면, 호기심과 관련된 행동인 rearing과 smelling 활성은 유의성있게 저하되었다. 이들 활성 중 freezing, burrowing, face-washing, rearing과 smelling은 홍삼과 치자를 투여한 경우 스트레스 부과에 의한 변화가 유의성 있게 회복되었으나 grooming은 유의성 있는 차이를 나타내지 않았다. 이 때, 치자의 효과는 홍삼 투여군과 유사한 수준이었지만 스트레스가 없는 정상 흰쥐의 수준에는 도달되지 않았다.

육체적 스트레스 저항력 시험

생쥐에게 시험물질을 5일 동안 경구 투여한 후 6~8°C의 냉욕조에서 지칠 때까지의 수영시간을 측정한 결과 Fig. 4에서 보는 바와 같이 홍삼 투여군은 대조군에 비해 유의성 있게 오랫동안 수영을 지속하는 반면, 치자 투여군은 유의성 있는 차이를 나타내지 않았다. 평형줄과 회전판에서 건디는 시간 역시 홍삼 투여군은 유의성있게 증가하였지만 치자투여군은 유의성 있는 차이를 나타내지 않았다.

부신의 무게 및 혈중 Corticosterone 함량 측정

Fig. 5에서 보는 바와 같이 스트레스의 부과에 의해 부신의 무게는 유의성 있게 증가하였고, 혈액 중 corticosterone 함량 역시 유의성있게 증가하였다. 반면, 홍삼 투여는 스트레스에 의한 부신의 비대와 혈액 중 corticosterone 함량의 증가를 유의성 있게 완화시켰고, 치자 역시 완화시켰지만 corticosteron 함량에서만 유의성 있는 차이가 있었다. 이 때, 홍삼과 치자의 효능은 유사하였으나, 이들의 투여가 정상 수준까지 완화시키지는 못했다.

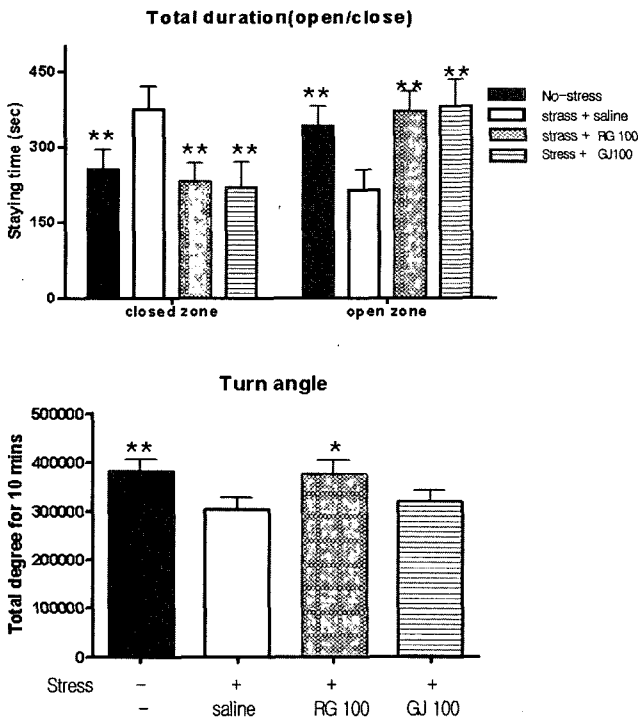


Fig. 2 - Effects of GJ on Elevated plus maze test in rats. Each bar represents mean±SEM of 8 animals on the times spent in open or closed area and total turn angles for 10 minutes after loading stress. No-stress, RG (Red Ginseng)+stress or GJ (*Gardenia Jasminoides*)+stress versus Stress+saline, ***p*<0.01; **p*<0.05 (Newman-Keuls test).

고찰

일반 운동 활성은 근 이완효능이 있는 약물이나 진정 수면을 유도하는 약물들에 의해 그활성이 저하될 수 있고, 불가항력적인 구속이나 전기 충격 스트레스를 부과한 경우에도 심리적 위축에 의해 일반적으로 활동력이 저하되고 행동의 위축이 유발된다.^{14,15,18)} 본 연구의 결과에서도 스트레스 부과는 일반 운동 활성의 저하를 유도하였고 홍삼은 그 효과를 부분적으로 차단하였다. 치자 역시 그 효과를 부분적으로 차단하였으나 홍삼의 효과에는 미치지 못하였다.

스트레스를 받거나 불안을 느끼는 동물들이 열린 공간보다는

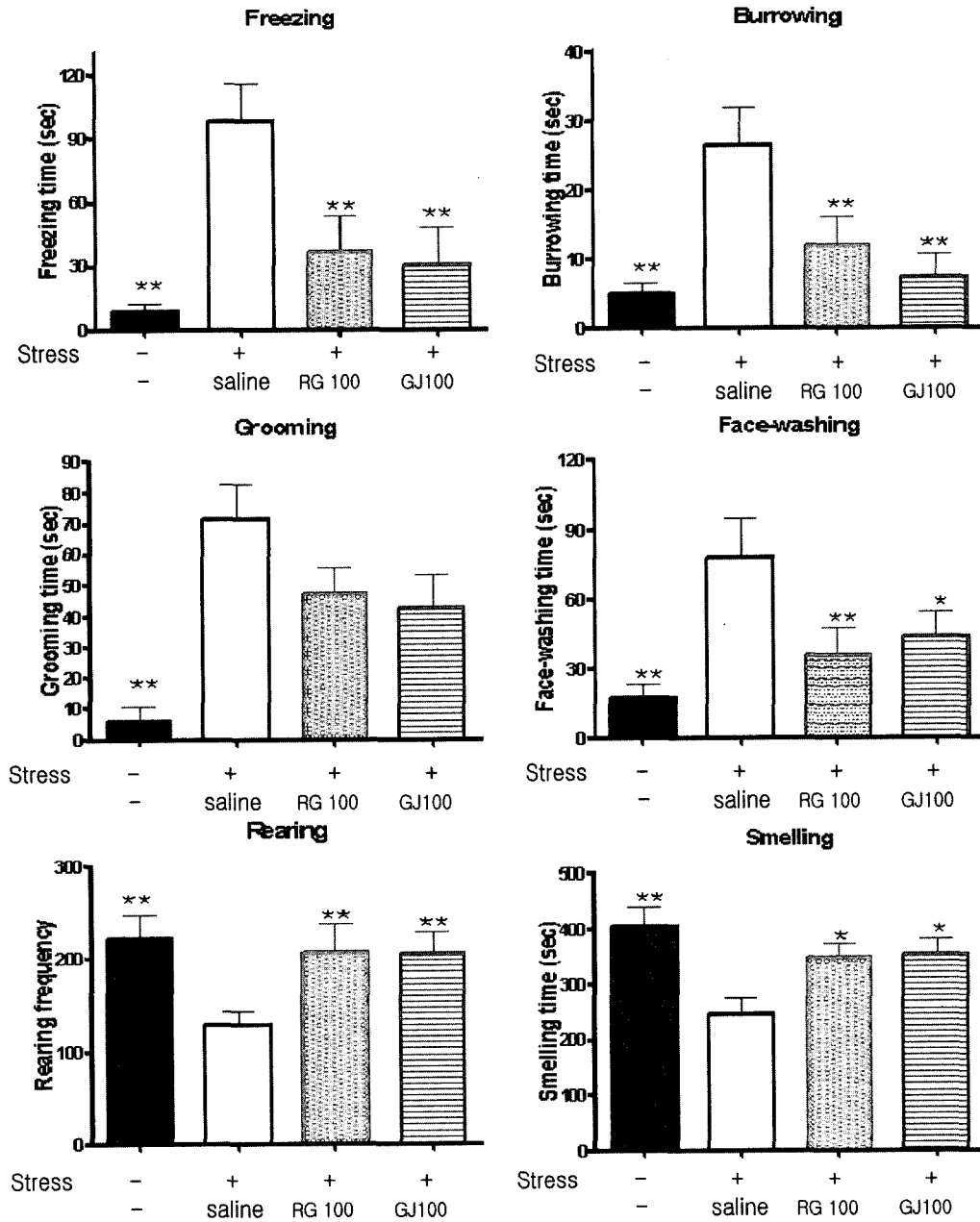


Fig. 3 - Effects of GJ on stress related activity in rats. Each bar represents mean±SEM of 8 animals on the total activity times for 10 minutes or frequency numbers for 20 minutes after loading stress. No-stress, RG (Red Ginseng)+stress or GJ (*Gardenia Jasminoides*)+stress versus Stress+saline, ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$ (Newman-Keuls test).

단힌 공간에 머무르려는 경향^{15,26)}은 본 연구 결과의 Elevated plus-maze 시험에서도 확인할 수 있었다. 스트레스에 의한 단힌 공간 선호효과 역시 홍삼과 치자의 투여에 의해 차단되었고 홍삼은 활동력까지 회복시켜서 Elevated plus-maze 장치에서 방향전환정도를 스트레스가 없는 정상동물 수준까지 회복시켰지만 치자는 활동력을 회복시키진 못했다. 흰쥐 또는 생쥐들이 불안 또는 스트레스 자극을 받았을 때 특이적으로 증가하는 행동양상^{15,8)}인 freezing, burrowing, grooming과 face-washing 행동은 본 연구에

서도 동일하게 스트레스에 의해 유의성있게 증가하였다. 스트레스에 의한 freezing, burrowing과 face-washing 행동의 변화는 홍삼과 치자 투여에 의해 부분적으로 차단되었지만 grooming은 차단되지 않았다. 호기심과 관련된 행동인 rearing과 smelling 활성은 스트레스에 의해 위축되는데 본 연구에서도 동일한 결과가 나타났다. 이 효과 역시 홍삼과 치자 투여에 의해 부분적으로 차단되었다. 스트레스 관련 특이적 행동 변화에 대한 치자의 효과는 홍삼의 효과와 유사하였다.

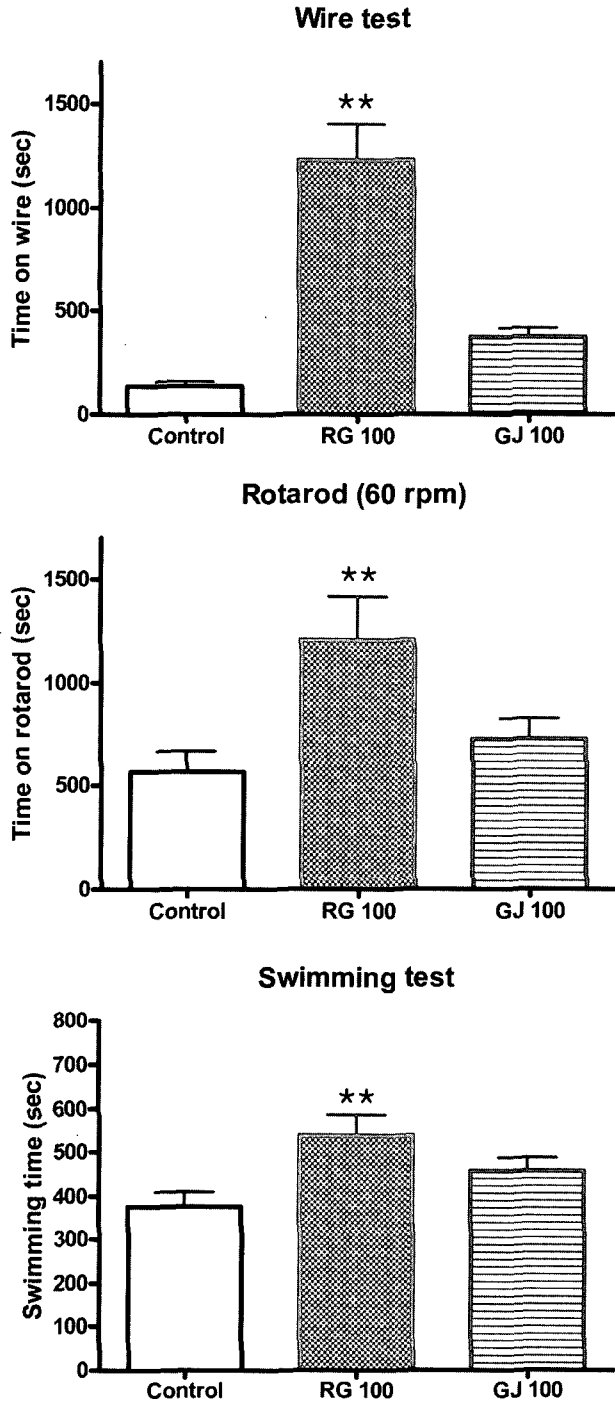


Fig. 4 - Effects of GJ on physical stress related activity in mice. Each bar represents mean±SEM of 10 animals on the endurance time. RG (Red Ginseng) or GJ (*Gardenia Jasminoides*) versus Control, ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$ (Newman-Keuls test).

스트레스의 자극과 반응은 시상하부-뇌하수체-부신 축의 연쇄적 과정을 통하여 발현된다.^{11,13,27} 스트레스 자극은 시상하부와 뇌하수체를 자극하고 뇌하수체는 부신피질 자극호르몬을 분비하

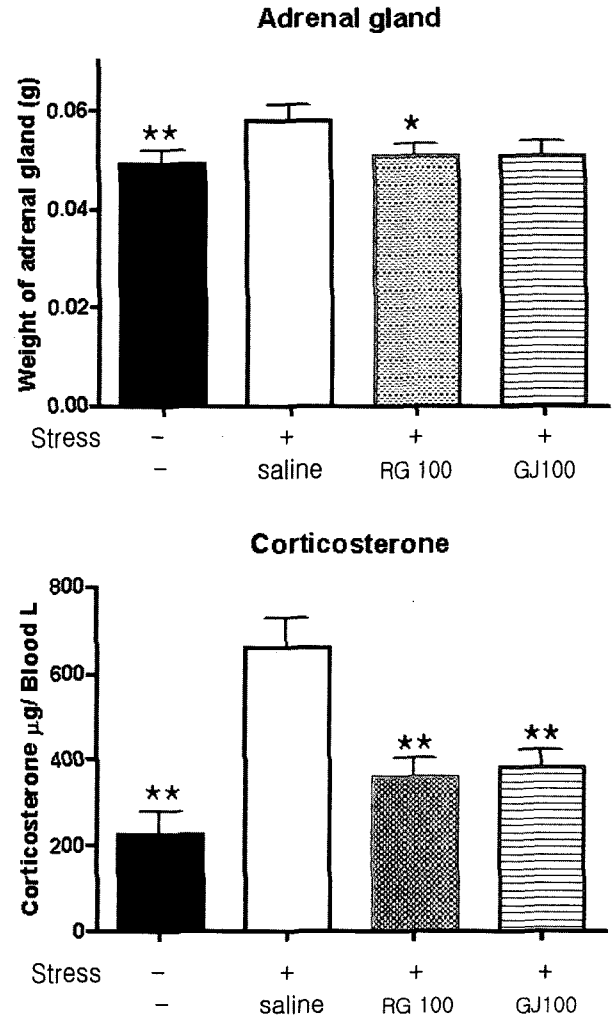


Fig. 5 - Effects of GJ on blood level of corticosterone and wet weight of adrenal gland in rats. Each bar represents mean±SEM of 8 animals on the wet weight of adrenal glands and blood corticosterone level after loading stress. No-stress, RG (Red Ginseng)+stress or GJ (*Gardenia Jasminoides*)+stress versus Stress+saline, ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$ (Newman-Keuls test).

여 부신의 기능을 항진시킨다. 즉, 부신의 비대와 부신피질호르몬들의 생성과 분비가 증가한다.^{11-13,27} 이러한 반응에 근거하여 본 연구에서도 스트레스 자극에 따른 부신의 무게 변화와 혈중 corticosterone 함량 변화를 검색하였다. 스트레스의 부과에 의해 부신의 무게와 혈액 중 corticosterone 함량이 유의성있게 증가하였고, 홍삼과 치자 투여는 스트레스에 의한 부신의 비대와 혈액 중 corticosterone 함량의 증가를 유의성 있게 완화시켰다. 이때, 홍삼과 치자의 효능은 유사하였으나, 정상 수준까지 완화시키지는 않았다. 이상의 결과들은 치자의 메탄올 추출물이 홍삼 수준으로 스트레스반응을 완화시키고 있음을 증거한다.

생쥐에게 시험물질을 5일 동안 경구 투여한 후 수영, 평행줄 및 회전판 시험을 통하여 육체적 스트레스에 대한 저항성을 검

색한 결과 홍삼은 유의성있게 육체적 스트레스에 대한 저항력을 향진시켰으나 치자는 어느 경우에도 유의성 있는 저항 효과를 나타내지 않았다. 이는 치자의 스트레스 관련 생리 활성이 홍삼과는 다름을 보여주는 결과이다. 본 연구에서 치자의 효능이 홍삼과 다른 경우는 일반운동활성, Elevated plus-maze 시험에서 방향 전환정도 및 스트레스 저항력이었다. 치자투여군의 동물들은 홍삼 투여군에 비해 운동활성과 활동력이 낮은 것으로 나타났다. 이는 치자의 약성인 진정기능 또는 항불안 기능과 관련있는 것으로 여겨진다. 본 연구 결과를 종합하면, 치자는 정신운동 활성과 연관된 스트레스 반응을 홍삼수준으로 완화하나 육체적 스트레스부과에 대한 저항력은 없는 것으로 여겨지며, 치자의 스트레스 관련 활성은 진정기능과 관련이 있는 것으로 추정된다. 치자 또는 치자의 주요성분인 genipin과 geniposide들의 생리활성들에 대해 아직까지는 항염, 간기능, 혈행, 세포괴사, 부분적인 신경보호 효과 등에 관한 연구들은 진행되었지만^{21,28,29} 진정 또는 불안관련 생리활성에 대해서는 연구되지 않았다. 그러므로 동양의학서에 언급된 치자의 약성에 근거하여 앞으로 이에 대한 연구를 진행할 필요가 있는 것으로 여겨진다.

참고문헌

- 1) Selye, H. : *History of the Stress Concept. In: Handbook of Stress.* Goldberg, L., Brenitz, S. (eds.). The Free Press, New York, NY, USA, p. 7 (1993).
- 2) Dimsdale, J. E., Keefe, H. J. and Stein, M. B. : *Stress and Psychiatry.* Vol. 2, In: Comprehensive textbook of psychiatry. Sadock, B. J., Sadock, V. A. (eds.). Philadelphia, PA, USA, p. 1835 (2000).
- 3) Koh, K. B. and Lee, B. K. : Reduced lymphocyte proliferation and interleukin-2 production in anxiety disorders. *Psychosomatic Med.* **60**, 479 (1998).
- 4) Chrousos, G. P. and Gold, P. W. : The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* **267**, 1244 (1992).
- 5) Hurst, M. W., Jenkins, C. D. and Rose, R. M. : The relation of psychological stress to onset of medical illness. *Ann. Rev. Med.* **27**, 301 (1976).
- 6) Barsky, A. J., Wyshak, G. and Klerman, G. L. : Medical and psychiatric determinants of outpatient medical utilization. *Med. Care* **24**, 548 (1986).
- 7) Breier, A., Albus, M., Picker, D., Zahn, T. P., Wolkowitz, O. M. and Paul, S. M. : Controllable and uncontrollable stress in humans: Alterations in mood and neuroendocrine and psychophysiological function. *Am. J. Psychiatry* **144**, 11 (1987).
- 8) Blazer, D., Hughes, D. and George, L. K. : Stress life events and the onset of a generalized anxiety syndrome. *Am. J. Psychiatry* **144**, 9 (1987).
- 9) Glass, D. C. : Stress, behavior patterns, and coronary disease. *Am. Scientist* **65**, 177 (1977).
- 10) Glaser, R., Kennedy, S., Lafuse, W. P., Bonneau, R. H., Speicher, C., Hillhouse, J. and Kiecolt-Glaser, J. K. : Psychological stress-Induced modulation of interleukin 2 receptor gene expression and interleukin 2 production in peripheral blood leukocytes. *Arch. Gen. Psychiatry* **47**, 707 (1990).
- 11) Armario, A., Restrepo, C., Castellanos, J. M. and Balasch, J. : Dissociation between adrenocorticotropin and corticosterone responses to restraint after previous chronic exposure to stress. *Life Sci.* **36**, 2085. (1985).
- 12) Kim, D. H., Moon, Y. S., Jung, J. S., Min, S. K., Son, B. K., Suh, H. W. and Song, D. K. : Effects of Ginseng saponin administered intraperitoneally on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in mice. *Neurosci. Lett.* **343**, 62 (2003).
- 13) Djordjevic, J., Cvijic, G. and Davidovic, V. : Different activation of ACTH and corticosterone release in response to various stressors in rats. *Physiol. Res.* **52**, 67 (2002).
- 14) Kim, M. K., Yu, G. Y., Tan-Lee, B. S., Oh, H. J., Dong, K. W., Jeong, S. H., Han, S. W. and Cheong, J. H. : Anti-stress effect of *Pyroligneous liquid* in SD rats and ICR mice. *J. Appl. Pharmacol.* **11**, 249. (2003).
- 15) Tan-Lee, B. S., Yu, G. Y., Kim, K., Han, H., Han, J., Lee, G. S., Kim, E. S., Lee, C. J., Ryu, J. H. and Cheong, J. H. : Anti-stress effect of artichoke juice in SD rats and ICR mice. *Food Sci. Biotech.* **13**, 302 (2004).
- 16) Yuan, W. X., Wu, X. J., Yang, F. X., Shang, X. H. and Zhang, L. L. : Effects of Ginseng root saponins on brain monoamines and serum corticosterone in heat-stressed mice. *Zhongguo Yao Li Hsueh Pao* **10**, 492 (1989).
- 17) Takahashi, M., Tokuyama, S. and Kaneto, H. : Anti-stress effect of Ginseng on the inhibition of the development of morphine tolerance in stressed mice. *Jpn. J. Pharmacol.* **59**, 399 (1992).
- 18) Takeuchi, T., Iwanaga, M. and Harada, E. : Possible regulatory mechanism of DHA-induced anti-stress reaction in rats. *Brain Res.* **964**, 136 (2003).
- 19) Kim, D. H., Jung, J. S., Moon, Y. S., Sung, J. H., Suh, H. W., Kim, Y. H. and Song, D. K. : Inhibition of intracerebroventricular injection stress-induced plasma corticosterone levels by intracerebroventricularly administered compound K, a Ginseng saponin metabolite, in mice. *Biol. Pharm. Bull.* **26**, 1035 (2003).
- 20) Choi, S. S., Lee, J. K. and Suh, H. W. : Effect of Ginsenosides administered intrathecally on the antinociception induced by cold water swimming stress in the mouse. *Biol. Pharm. Bull.* **26**, 858 (2003).

- 21) Shin, Y. W., Kim, D. H. and Kim, N. J. : Studies on the processing of crude drugs (VII) : on the constituents and biological activities of gardeniae fructus by processing. *Kor. J. Pharamcogn.* **34**, 45 (2003).
- 22) Noldus, L. P. J. J., Spink, A. J. and Tegelenbosch, A. J. : EthoVision: A versatile video tracking system for automation of behavioral experiments. *Psychonomic Soc.* **33**, 398 (2001).
- 23) Kimura, Y. and Sumiyoshi, M. : Effects of various *Eleutherococcus senticosus* cortex on swimming time, natural killer activity and corticosterone level in forced swimming stressed mice. *J. Ethnopharmacol.* **95**, 447 (2004).
- 24) Kim, K. M., Yu, K. W., Kang, D. H., Koh, J. H., Hong, B. S. and Suh, H. J. : Anti-stress and anti-fatigue effects of fermented rice bran. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **65**(10), 2294 (2001).
- 25) Harikai, N., Tomogane, K., Miyamoto, M., Shimada, K., Onodera, S. and Tashiro, S. : Dynamic responses to acute heat stress between 34 C and 38.5 C, and characteristics of heat stress response in mice. *Biol. Pharm. Bull.* **26**, 701 (2003).
- 26) Kim, W. K., Jung, J. W., Ahn, N. Y., Oh, H. R., Lee, B. K., Oh, J. K., Cheong, J. H. Chun, H. S. and Ryu, J. H. : Anxiolytic-like effects of extracts from *Albizia julibrissin* bark in the elevated plus-maze in rats. *Life Sci.* **75**, 2787 (2001).
- 27) Munck, A., Guyre, P. M. and Holbrook, N. J. : Physiological functions of glucocorticoids in stress and their pharmacological actions. *Endocrine Rev.* **51**, 25 (1984).
- 28) Yamazaki, M., Sakura, N., Chiba, K. and Mohri, T. : Prevention of the neurotoxicity of the amyloid β protein by genipin. *Biol. Pharm. Bull.* **24**, 1454 (2001).
- 29) Machida, K., Takehara, E., Kobayashi, H. and Kikuchi, M. : Studies on the constituents of Gardenia species. III. New iridoid glycosides from the leaves of *Gardenia jasminoides* cv. fortuneana Hara. *Chem. Pharm. Bull.* **51**, 1417 (2003).