

돌외 에탄올 추출물 엑스의 전기쇼크 스트레스 저항력 개선작용

최현숙 · 임선아 · 박미숙 · 황방연 · 이종길 · 김승환 · 임성실 · 이명구*
충북대학교 약학대학

Ameliorating Effects of the Ethanol Extracts from *Gynostemma pentaphyllum* on Electric Footshock Stress

Hyun Sook Choi, Seon A Lim, Mi Sook Park, Bang Yeon Hwang, Chong Kil Lee,
Seung Hwan Kim, Sung Cil Lim and Myung Koo Lee*

College of Pharmacy, Chungbuk National University, 410, Sungbong-ro, Heungduk-gu, Cheongju 361-763, Korea

Abstract – The effects of the ethanol extracts from *Gynostemma pentaphyllum* (GP extracts) on body weights, grip strengths, endurance times and catecholamine levels after electric footshock (EF) stress in mice and rats were investigated. The animals were treated with GP extracts (50 mg/kg/day, p.o.) for 21 days before exposure to EF (duration and interval 10 sec for 3 min, 2 mA) once a day. The increases in body weights were delayed by 13.1% of the control levels by EF-induced stress in mice, which were recovered to 24.1% of the control levels in GP extract-treated groups. The grip strengths were significantly decreased by EF stress in mice and the EF-stressed groups treated with GP extracts increased grip strengths to 115.2% compared to control levels. The endurance times by forced swimming, which reduced significantly by EF stress, were also maintained similar to control levels by GP extracts in rats. In addition, the levels of norepinephrine and epinephrine in serum and brain, and dopamine in brain were significantly increased to 17.5-95.0% of the control levels after exposure of EF stress in mice. However, EF stress-induced increases in norepinephrine and epinephrine in serum were reduced to 17.1-17.3% of the control levels by treatments of GP extracts, and those in dopamine, norepinephrine and epinephrine in brain were also reduced to 5.0-19.5%. These results suggest that GP extracts showed the protective effects on EF stress-induced physiological functions and can be developed as the promising anti-stress agents.

Keywords – *Gynostemma pentaphyllum*, Electric footshock stress, Body weights, Grip strengths, Endurances, Catecholamine levels

돌외(*Gynostemma pentaphyllum* Makino, *Gynostemmae* Herba, 덩굴차; GP)는 박과(Cucurbitaceae)에 속하는 다년생 식물로 국내는 물론, 중국, 일본, 동남아시아 등의 지역에 폭넓게 분포되어 있다. *Gynostemma* 종은 30 여종이 알려져 있으며, 이 중에서 *pentaphyllum* 종이 널리 분포되고 있고, 종, 성분 및 효능 연구 등이 폭넓게 진행되어 왔다.

GP의 주성분은 사포닌(saponins) 계열 화합물(gyenosides)이며 100 여종의 gyenosides가 분리되어 보고되고 있다.¹⁾ Gyenosides는 기본 구조가 dammarane 형으로 ginsenosides (ginseng saponin, *Panax ginseng*, 인삼)와 매우 유사하며, gyenosides 3, 4, 8, 12는 각각 ginsenosides Rb₁, Rb₃, Rd, F₂와 동일한 것으로 보고 되었다.²⁾ 또한 GP는 잎(leaves) 부

위에 방향성분(sweet flavor)인 phylloolulcin을 함유하고 있으며, saponins 화합물 이외에 vitamin(B₁, B₂, C), 무기질, flavonoids, carotene 등을 함유하고 있다.³⁾

GP는 엑스(ethanol 또는 수침 엑기스) 및 gyenosides를 사용하여 다양한 생리활성이 연구되었으며, 주요 생리활성으로는 항산화작용(superoxide anion 함량 감소 작용, 혈관 내피세포 보호 작용),^{4,5)} 심혈관 기능개선 작용,⁶⁾ 콜레스테롤 저하작용,⁷⁾ 면역기능 조절 작용,⁸⁾ 암세포 성장저해 작용,⁹⁾ 항당뇨 작용,¹⁰⁾ 간 기능 보호 작용,¹¹⁾ 항염증 작용(만성 기관지염 및 위궤양)^{11,12)} 등이 보고되고 있다. 이러한 자양강장 작용, 지구력 증진작용, 항노화 작용 등과 같은 GP의 다양한 생리학적 조절작용(modulation)은 적응증 효과(adaptogenic effects)로 설명되고 있다.¹³⁾

생체는 다양한 정신적, 신체적 만성 스트레스(stress)에 대

*교신저자(E-mail): myklee@chungbuk.ac.kr
(Tel): 043-261-2822

응하여 반응한다. 스트레스에 대한 일차적 생리학적 반응은 시상하부(CRH)-뇌하수체 전엽(ACTH)-부신피질계(glucocorticoids)와 교감신경-부신수질계(catecholamines: dopamine, norepinephrine, epinephrine)를 분비하여 각종의 스트레스에 대하여 방어반응을 나타낸다.¹⁴⁾ 초기의 스트레스에 의한 흥분상태에서는 근 긴장도의 증가, 혈압상승 등이 일어나지만, 만성적인 반복 스트레스는 중추신경계에 작용하여 두통, 편두통, 피로감, 인지기능 저하, 면역기능의 저하, 우울증과 같은 신경증상, 지구력 및 악력 저하 등이 일어난다.¹⁵⁾

실험동물을 이용한 급·만성 스트레스 부가방법은 스트레스 종류에 따라 다양하며, 전기자극 스트레스(electric footshock stress)는 스트레스-유도 통증/진통 실험을 포함한 스트레스 부가 방법에 응용되고 있다.^{15,16)} 악력(grip strength, grip forces)은 전족(forelimb)의 근력을 의미하며 불안, 신경증, 우울증, 근이완제 투여 등이 동반하는 경우 감소하고, 반복적인 스트레스(electric footshock)는 통증을 동반한 유해자극(nociception)을 유발하여 최대 악력(maximal grip strength)을 감소시킨다.¹⁷⁾ 또한 만성 스트레스는 지구력(endurance, forced swimming test)을 감소시킨다.¹⁸⁾

GP의 다양한 생리활성 기능은 스트레스의 유해반응에 대한 방어 작용/저항력 증진작용을 나타낼 수 있을 것으로 사료되지만, 이와 관련한 구체적인 생리활성 연구는 진행되지 않고 있다. 따라서 본 연구는 GP의 새로운 스트레스에 대응한 생리적 방어 작용을 검토하기 위하여 GP의 ethanol 엑스를 제조하고 스트레스(전기자극법)-부가 실험동물(mice 및 rats)에 경구 투여한 다음 체중변화, 악력 및 지구력 증강작용, 신경안정 작용에 대하여 검토하였다.

실험재료 및 방법

실험재료 - GP는 원광식품(경남 거창군 남상면 둔동리)에서 구입하여 품종을 확인하였다(표품 보관: 충북대학교 약학대학 생약학교실). GP의 잎(leaves, 20 kg) 부위를 채취하여 음건한 후 세절한 다음 ethanol(80%)로 추출하고 증발 농축하여 시료로 사용하였다(GP 엑스, 2.1 kg). 실험동물은 mice(ICR male, 체중 25-30 g) 및 rats(SD, male, 250-280 g)를 사용하였으며, 주야 주기 12 시간, 온도 23±2°C의 조건하에서 사육하였다. Dopamine, norepinephrine, epinephrine, isoproterenol, acetonitrile 등의 시약은 Sigma(St Louis, MO, 미국)로부터 구입하였으며, 그 밖의 시약은 특급 및 HPLC 용 등급을 사용하였다.

스트레스 부가실험 - 실험동물 mice에 스트레스 부가는 전기쇼크 장치(electric footshock, Shock generator, Seil Electric Co. 대전)를 사용하였다.¹⁶⁾ GP 엑스(50 mg/kg, 1일 1회 경구투여)는 스트레스 부가전 2-3 시간에 투여하고 스트레스를 부가하였다(1일 1회, 10 초 간격 3 분간 2 mA; 부

가기간 21 일).

체중변화, 악력 및 지구력 측정 - 스트레스 부가 후 mice에 대한 체중 변화는 실험 시작 후 측정하였으며, 체중 및 증감 변화율로 나타내었다. 악력은 mice를 사용하여 측정하였으며(Digital Force Gauges, FGN-2B, Shimpo, Kyoto, 일본)측정하였으며,¹⁷⁾ 스트레스에 따른 악력의 변화는 시작일을 기준으로 대조군과 비교하여 악력의 증감으로 나타내었다. 지구력은 rats를 사용하여 강제수영법(forced swimming test, 깊이-지름 각 50 cm 원통, 수온 32±2°C, 잠재시간 12 초)을 이용하여 측정하였다.¹⁸⁾

Catecholamine 함량 측정 - 혈액(serum)과 뇌(brain) 조직 중의 catecholamine(dopamine, norepinephrine, epinephrine) 함량은 HPLC법을 사용하였다.¹⁹⁾ 혈액 및 뇌 조직에 TCA (0.3 M, 300-500 µl) 및 isoproterenol(300 pmol)을 가하여 균질화시킨 후 원심 분리한다. 상등액은 Toyopak(IC-SP S, Na⁺ form, 수지량 0.5 ml)을 사용하여 전처리하고 용출액에 DPE 시약을 가하여 형광유도체화 반응을 시킨다. 최종 반응액은 HPLC법으로 catecholamine 함량을 정량하였다.

단백질 함량 및 결과정리 - 실험결과는 means±S.E.M.으로 표시하였으며 유의성 검정은 Tukey 법에 의한 ANOVA 법에 의하여 계산하였다.

결과 및 고찰

GP는 박과속 식물로서 주요 함유성분은 사포닌 계열 화합물(gypenosides)을 함유하고 있으며, 주요 생리활성 작용으로는 심혈관계 질환에 대한 항산화작용, 자양강장효능, 면역기능 효능, 강제수영에 의한 지구력 증진작용 등이 알려져 있다.^{4,12)} 그러나 GP가 스트레스 부가 후의 생리적 변화인 유해반응에 대한 방어 효능은 아직 진행되지 않고 있다. 생체는 각종 스트레스에 대응하여 glucocorticoids 및 catecholamines 등을 유리하여 방어반응을 나타내지만, 만성적 반복적인 스트레스는 불안, 초조, 의욕상실과 우울증 등을 나타내어 악력, 지구력, 면역기능 등의 저하반응을 나타낸다.¹⁵⁻¹⁸⁾ 따라서 본 연구는 GP 엑스의 전처치가 스트레스 부가(전기쇼크 방법)에 대한 방어 작용을 검토하였다(Fig. 1).

GP 엑스는 건조한 잎 부위(20 kg)를 ethanol(80%)로 추출하고 감압 농축하여 제조하였다(2.1 kg). GP 엑스는 투여 용량 6-760 mg/kg(rats, 24 주간, 경구투여) 범위에서 독성반응(체중감소 및 장기변화, 간 기능 등)을 나타내지 않았다.²¹⁾ GP 엑스는 투여용량 30-100 mg/kg(경구투여) 범위에서 뇌 허혈에 의한 뇌세포 손상의 방어작용을 나타내었으며, 이 결과를 응용하여 본 연구에서는 GP 엑스(50 mg/kg) 투여용량을 설정하였고 GP 엑스(50 mg/kg/day, 경구투여)의 21 일간의 투여는 mice 및 rats에 대하여 독성 작용을 나타내지 않았다. 대조군(GP 미투여군+스트레스 미부가)은 정상적으

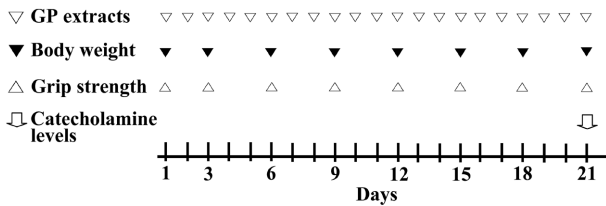


Fig. 1. Experimental design. Animals were pretreated with the extracts of *Gynostemma pentaphyllum*(GP; 50 mg/kg, once a day, p.o.) or vehicle(0.9% saline, po) for 21 days and then subjected to daily session of electric footshock stress(duration and interval of 10 sec for 3 min, 2 mA). The control groups of animals remained in their home cages throughout the experiments. The GP extracts-treated and control groups were similarly subjected to the pharmacological treatments and behavioral testing according to the indicated schedules.

로 체중이 증가하였으며(21일차 대조군의 28.5% 증가), 21 일간의 스트레스 부가군은 체중 증가율이 대조군에 비하여 현저히 둔화되었다(21일차 대조군의 13.1% 증가)(Fig. 2). 또한 GP 엑스 투여군(GP 엑스 투여+스트레스 부가)은 대조군(GP 미투여군+스트레스 미부가)과 비교하여 체중 증가율의 둔화현상은 나타내었으나 체중감소를 나타내지 않았다(21일차 대조군의 24.1% 증가)(Fig. 2). 이 결과로부터 장 시간 스트레스 부가에 의하여 상대적으로 체중이 감소되며, GP 엑스의 투여가 스트레스에 의한 체중 증가의 둔화에 대한 방어 작용을 나타내고 있음을 의미하고 있다.

GP 엑스 투여(50 mg/kg/day, 경구투여)가 스트레스-유도 악력에 미치는 영향을 검토하였다. 대조군(GP 엑스 미투여+스트레스 미부가)의 악력은 측정기간 동안 체중이 증가함에 따라 증가하였다(21일차 12.5% 증가). 스트레스 부가군(GP 엑스 미투여+스트레스 부가)은 스트레스 부가에 따라 악력이 감소하였으며(21일차 16.4% 감소), GP 엑스 투여군(GP 엑스 투여+스트레스 부가)은 스트레스를 부가함에도 불구하고 점차적으로 악력이 증가하였다(21일차 15.2%의 악력 증가작용). 반복적인 정신적 신체적 스트레스(electric footshock)는 근 통각과민(muscle hyperalgesia)을 유발하여 통증을 동반한 유해자극(nociception)을 일으키며, 이러한 반응은 최대 악력(maximal grip strength)를 감소시킨다.¹⁷⁾ 근 통각과민 유도는 중추신경계의 norepinephrine과 serotonin 이 중요한 역할을 하고 있음을 제시하였다.^{17,22)} 이 결과로부터 GP 엑스의 투여는 스트레스 부가에 의한 악력의 감소 작용에 대하여 방어 작용을 나타내고 있음을 의미하며, GP 엑스 투여에 의한 악력의 유지/증가 작용은 체중감소 작용의 방어 작용과 관련이 있는 것으로 사료된다. 저자들은 인삼함유 혼합제제(인삼+산조인+함초)에서도 스트레스 부가에 의한 악력 감소에 대하여 약 10%의 악력 증강효과가 있음을 보고하였다.²³⁾ 그러므로 GP 엑스의 악력 증강 효능은

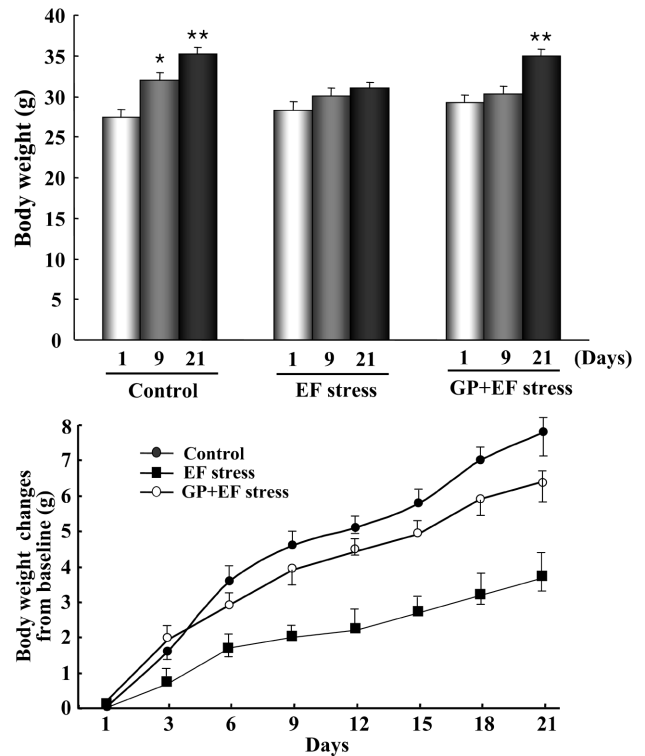


Fig. 2. Effects of GP extracts on body weight (A) and its changes (B) for the experimental periods. Mice(ICR, male, 25-30 g) were pretreated with GP extracts(50 mg/kg/day, p.o.) or vehicle(0.9% saline, po) for 21 days and then subjected to daily session of electric footshock(EF) stress at 14:00 once a day for 21 days(duration and interval of 10 sec for 3 min, 2 mA). Body weight changes were calculated using the baselines of body weight obtained before the respective behavioral protocol. The results represented as means±SEM of three experiments(n=8-10). *p<0.05, **p<0.01 compared to the respective levels of day 1(ANOVA followed by Tukey's test).

투여용량에 따라 결과가 다르게 나타날 수 있음을 고려하더라도 인삼함유 혼합제제와 대등한 효능을 나타내고 있는 것으로 사료된다.

다음으로 GP 엑스(50 mg/kg/day, 경구투여)가 스트레스-유도 지구력에 미치는 영향을 검토하였다. 강제수영에 의한 지구력은 대조군(GP 엑스 미투여+스트레스 미부가)에서 6.08-6.58 분이었고, 스트레스 부가군(GP 엑스 미투여+스트레스 부가)에서는 스트레스 부가에 따라 감소하였으며(수영 시간: 제1일차 6.13 분, 제3일차 5.92 분, 제7일차 5.78 분, 제10일차 5.75 분, 제14일차 5.58 분; n=8-10), GP 엑스 투여군(GP 엑스 투여+스트레스 부가)은 스트레스 부가군에 비하여 지구력 증강 효능을 나타내었다(수영시간: 제1일차 6.10 분, 제3일차 6.58 분, 제7일차 6.91 분, 제10일차 7.03 분, 제14일차 7.15 분; n=10-12; 제14일차 기준으로 약 28.1%의 증강효능). Zhou 등은 GP 수침엑스(water

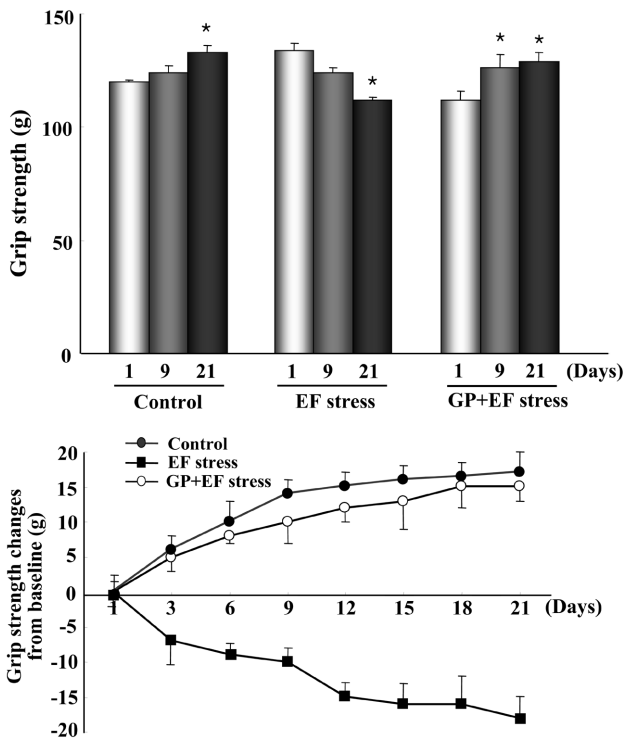


Fig. 3. Effects of GP extracts on grip strength (A) and its changes (B) for the experimental periods. Mice(ICR, male, 30 g) were pretreated with GP extracts(50 mg/kg/day, p.o.) or vehicle(0.9% saline, p.o.) for 21 days and then subjected to daily session of electric footshock(EF) stress at 14:00 once a day for 21 days(duration and interval of 10 sec for 3 min, 2 mA). The ordinate displays changes in maximal grip strength from the baseline values obtained before the respective behavioral protocol. The results represented as means \pm SEM of three experiments(n=8-10). * p <0.05 compared to the respective levels of day 1(ANOVA followed by Tukey's test).

extract)(100 mg/kg/day, 18일간 투여)가 지구력 증강 작용(수영시간: 대조군 7.45 분, GP 엑스 투여군 12.45 분)과 운동량(motor activity) 증가 작용이 있음을 보고하였다.¹⁸⁾ 또한 인삼함유 혼합제제(인삼+산조인+함초)가 스트레스 부가-rats에서 대조군에 비하여 약 30-35%의 지구력 증강 효과를 나타내었다.²³⁾ 따라서 GP 엑스는 인삼함유 혼합제제와 대등한 정도의 스트레스에 대응하여 지구력 증강작용을 나타내고 있음을 의미한다.

GP 엑스(50 mg/kg/day, 경구투여)가 혈액과 뇌중에서 스트레스-유도 catecholamine 함량에 미치는 영향을 검토하였다. 혈액의 norepinephrine 및 epinephrine의 함량은 스트레스 부가군(GP 엑스 미투여+스트레스 부가, 21 일차)에서 대조군(스트레스 미부가)에 비하여 현저히 증가 하였으며(norepinephrine 75.3%, epinephrine 80.6% 증가), 이러한 증가작용은 GP 엑스 투여군(GP 엑스 투여+스트레스 부가)에서 감소작용을 나타내었다(norepinephrine 17.1%, epinephrine

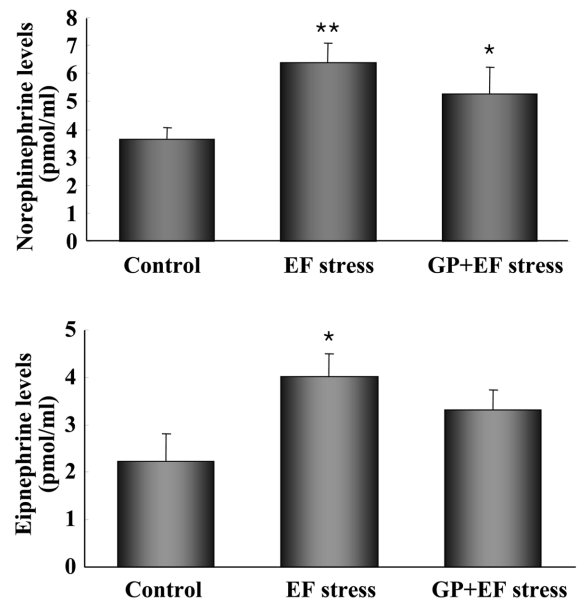


Fig. 4. Effects of GP extracts on catecholamine levels in serum. Mice(ICR, male, 25-30 g) were pretreated with GP extracts(50 mg/kg/day, p.o.) or vehicle(0.9% saline, p.o.) for 21 days and then subjected to daily session of electric footshock (EF) stress at 14:00 once a day for 21 days(duration and interval, 10 sec for 3 min, 2 mA). After subjecting the final stress, the blood samples were collected and centrifuged at 4 for 20 min(12,000 \times g), and the levels of catecholamines were determined by an HPLC system. The results were expressed as means \pm SEM of three experiments. * p <0.05, ** p <0.01 compared to control levels(ANOVA followed by Tukey's test).

17.3% 감소)(Fig. 4). 또한 뇌중의 catecholamine의 함량은 스트레스 부가군(GP 엑스 미투여+스트레스 부가, 21 일차)에서도 대조군(스트레스 미부가)에 비하여 현저히 증가하였으며(dopamine 83.5%, norepinephrine 17.5%, epinephrine 95.0% 증가), GP 엑스 투여군(GP 엑스 투여+스트레스 부가)에서는 감소작용을 나타내었다(dopamine 19.5%, norepinephrine 12.5%, epinephrine 5.0% 감소)(Fig. 5).

혈액 및 뇌중의 catecholamine 함량 증가는 21 일간의 지속적인 스트레스에 의한 것보다 21 일차에 부가한 스트레스가 더 크게 작용한 것으로 사료되며, 혈액중의 catecholamines는 부신수질에서 유래하여 심혈관 기능에 작용하며 뇌중의 catecholamines는 중추신경계의 흥분반응에 작용한다. 그러므로 스트레스에 의한 catecholamine의 증가는 스트레스에 대응하는 흥분적 반응이며(심박수, 혈압 등의 상승 및 정신적 흥분상태), GP 엑스 투여에 의한 catecholamine 함량 감소는 제반 흥분 반응에 대한 저하/안정 효과를 나타낼 수 있을 것으로 사료된다. 특히 GP 엑스 투여에 의한 뇌중의 norepinephrine 함량의 감소는 스트레스-유도된 유해자극에 의한 통증감소 작용에 영향을 줄 수 있다.¹⁷⁾

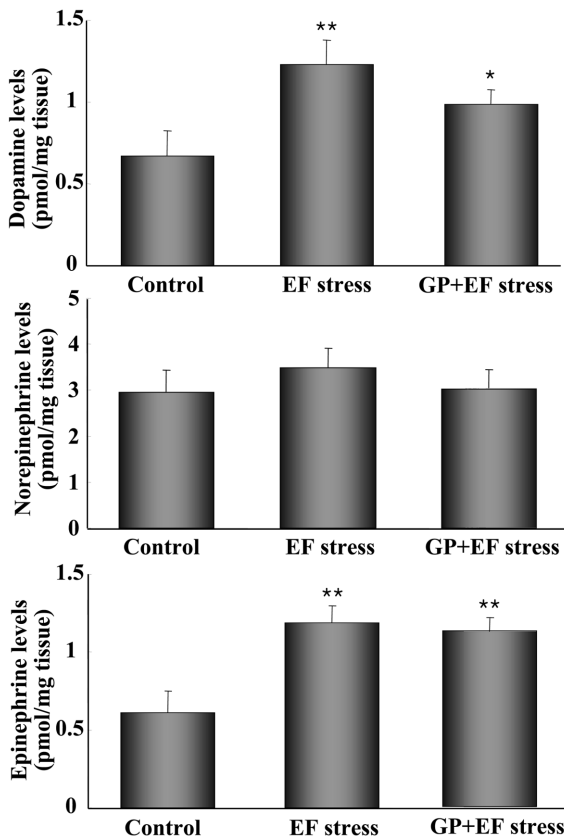


Fig. 5. Effects of GP extracts on catecholamine levels in brain. Mice(ICR, male, 25-30 g) were pretreated with GP extracts (50 mg/kg/day, p.o.) or vehicle(0.9% saline, p.o.) for 21 days and then subjected to daily session of electric footshock(EF) stress at 14:00 once a day for 21 days(duration and interval of 10 sec for 3 min, 2 mA). After subjecting the final stress, the brain tissues were collected by decapitation and the levels of catecholamines were determined by an HPLC system. The results were expressed as means \pm SEM of three experiments. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ compared to control levels(ANOVA followed by Tukey's test).

GP 엑스 및 사포닌 계열 화합물은 심근 수축력 저하작용, 혈관 확장 작용, 항산화작용 등을 나타내며,⁶⁾ 이는 GP 엑스의 혈액 중 catecholamine 함량 감소 작용과 관련이 있을 것으로 사료된다. 또한, GP 엑스는 만성 스트레스에 반응하여 나타나는 흥분/불안 작용 대한 신경 안정작용을 나타내어, 이러한 안정작용이 약력의 증강 효능으로 나타난 것으로 사료된다. 인삼함유 혼합제제(인삼+산조인+함초)와 산조인 엑스 제제를 사용하여 스트레스 부가(21 일)후 혈액 및 뇌중의 catecholamine 함량을 비교 검토한 결과에서도, 뇌중의 norepinephrine 함량은 인삼함유 혼합제제(인삼+산조인+함초)와 산조인 엑스 제제 투여군에서 스트레스 부가군에 비하여 약 10-16%의 감소작용을 나타내었고, epinephrine 함량은 약 21-28%의 감소작용을 나타내었다.²³⁾ 그러므로 GP

엑스의 투여는 인삼함유 혼합제제와 대응하는 catecholamine 함량 감소 작용을 나타내었음을 의미하며 투여용량 및 투여기간, 생리활성 단일성분과의 상관관계에 대한 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

현재 스트레스 기능 개선(항스트레스) 효능을 가진 천연물은 오가피/두충/쥐오줌풀 엑스제제,²⁴⁾ 머위 추출물(항산화 효과),²⁵⁾ berberine 함유제제(신경안정)²⁶⁾ 등이 보고되고 있다. 일본에서는 덴택(과립 및 정제: 길초근/인삼/호프 등의 천연물 혼합제제) 제제가 상품화되었으며, 국내에서는 안신환, 인삼제제 등이 시판되고 있다.

GP 엑스는 주요 성분은 사포닌 계열 화합물(gypenosides)이며, 본 연구에서 GP 엑스는 스트레스 저항력 증진작용(체중 유지/증가 작용, 약력 증진 작용 및 신경안정 작용)을 나타내고 있음을 밝혔다. GP 엑스는 독성 작용이 매우 미약하며 반복투여에 의하여 독성반응을 나타내지 않는 것으로 보고되고 있다.²¹⁾ 따라서 GP 엑스는 반복투여가 가능하며 만성 스트레스에 의한 정신적 신체적 기능개선 효능에 유효할 것으로 사료된다. 또한 GP의 사포닌 계열 화합물군(gypenosides 화합물군)과 비사포닌 화합물군으로 분리하여 제반 생리활성에 대한 분자생물학적 작용기전 및 표준화를 위한 지표물질의 개발 등의 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

사 사

본 연구는 지식경제부-한국산업기술평가원 지원 지역혁신센터사업(RIC) '생물건강산업개발연구센터'의 연구비(2007-2008)로 수행되었음.

인용문헌

1. Yoshikawa, K., Mitake, M., Takemoto, T. and Arihara, S. (1987) Studies on the constituents of Curcubitaceae plants. XVII. On the saponins constituents of *Gynostemma pentaphyllum* Makino (12). *Yakugaku. Zasshi* **107**: 355-360.
2. Kuwahara, M., Kawanishi, F., Komiya, T. and Oshio, H. (1989) Dammarane saponins from *Gynostemma pentaphyllum* Makino and isolation of malonylginsenosides-Rb₁, -Rd, and malonylgypenoside V. *Chem. Pharm. Bull.* **37**: 135-139.
3. Blumert, M. L. and Liu, J. (2003) Jiaogulan, China immortality herb, 12-20, Torchlight Publishing, Inc., Badger, CA, USA.
4. Wang, Z. J. and Luo, D. H. (2007) Antioxidant activities of different fractions of polysaccharide purified from *Gynostemma pentaphyllum* Makino. *Carbohydr. Polym.* **68**: 54-58.
5. Huang, T. H., Tran, V. H., Roufogalis, B. D. and Li, Y. (2007) Gypenoside XLIX, a naturally occurring PPAR-alpha acti-

- vator, inhibits cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression and activity in human endothelial cells. *Eur. J. Pharmacol.* **565**: 158-165.
6. Circostra, C., De Pasquale, R. and Occhiuto, F. (2005) Cardiovascular effects of the aqueous extract of *Gynostemma pentaphyllum* Makino. *Phytomedicine* **12**: 638-643.
 7. Megallia, S., Aktanb, Fugen., Daviesc, N. M. and Roufogalisa, B. D. (2005) Phytopreventative anti-hyperlipidemic effects of *Gynostemma pentaphyllum* in rats. *J. Pharm. Pharmacol. Sci.* **8**: 507-515.
 8. Huang, W. C., Kuo, M. L., Li, M. L., Yang, R. C., Liou, C. J. and Shen, J. J. (2007) The extract of *Gynostemma pentaphyllum* enhanced the production of antibodies and cytokines in mice. *Yankugaku Zasshi* **127**: 889-896.
 9. Hou, J., Liu, S., MA, Z., Lang, X., Wang, J., Wang, J. and Liang, Z. (1991) Effects of *Gynostemma pentaphyllum* Makino on the immunological functions of cancer patients. *J. Trad. Chin. Med.* **11**: 47-52.
 10. Norberg, A., Hoa, N. K., Liepinsh, E., Van Phan D., Thuan, N. D., Jörnvall, H., Sillard, R. and Ostenson, C. G. (2004) A novel insulin-releasing substance, phanoside, from the plant *Gynostemma pentaphyllum*. *J. Biol. Chem.* **279**: 41361-41367.
 11. Lin, J. M., Lin, C. C., Chiu, H. F., Yang, J. J. and Lee, S. G. (1993) Evaluation of the anti-inflammatory and liver-protective effects of *Anoectochilus formosanus*, *Ganoderma lucidum* and *Gynostemma pentaphyllum* in rats. *Am. J. Chin. Med.* **21**: 59-69.
 12. Rujjanawate, C., Kanjanapothi, D. and Amornlerdpison, D. (2004) The anti-gastric ulcer effect of *Gynostemma pentaphyllum* Makino. *Phytomedicine* **11**: 431-435.
 13. Yan Y-Q (chief ed.), (1996) Encyclopedia of Chinese Herbs, Vol 2, 1878-1882, China Pharmaceutical University, China Medicine, Science and Technology Publisher, China.
 14. Ulrich-Lai, P. M and Engeland, W. C. (2005) Sympatho-adrenal activity and hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation. In Steckler, T., Kalin, N. H., Reul, J. M. H. M. (ed.). Handbook of stress and the brain, Part I, 419-436, Elsevier.
 15. Kovacs, K. J., Mikios, I. H. and Bali, B. (2005) Psychological and physical stressors. In Steckler, T., Kalin, N. H., Reul, J. M. H. M. (ed.). Handbook of stress and the brain, Part I, 775-792, Elsevier.
 16. Sorg, B. A. and Kalivas, P. W. (1991) Effects of cocaine and footshock stress on extracellular dopamine levels in the ventral striatum. *Brain Res.* **559**: 29-36.
 17. Saurez-Roca, H., Quintero, L., Arcaya, J. L., Maixner, W. and Rao, S. D. (2006) Stress-induced and cutaneous hyperalgesia: Differential effect of milnacipran. *Physiol. Beh.* (2006) **88**: 82-87.
 18. Zhou, S. R. and Qiu, Z. R. (1990) A preliminary study on the effects of *Gynostemma pentaphyllum* on endurance, spontaneous motor activity and superoxide dismutase in mice. *Asia. Pacific J. Pharmacol.* **5**: 321-322.
 19. Mitsui, A., Nohta, H. and Ohkura, Y. (1985) High-performance liquid chromatography of plasma catecholamines using 1,2-diphenylethylenediamine as precolumn fluorescence derivatization reagent. *J. Chromatogr.* **344**: 61-70.
 21. Attawish, A., Chivapat, S., Phadungpat, S., Bansiddhi, J., Techadamrongsin, Y., Mitrijit, O., Chaorai, B. and Chavalitumrong, P. (2004) Chronic toxicity of *Gynostemma pentaphyllum*. *Fitoterapia* **75**: 539-551.
 22. Tsuda, A., Tanaka, M., Ida, Y., Tsujimaru, S., Ushijima, I., Nagasaki, N. (1986) Effects of preshock experience on enhancement of rat grain noradrenaline turnover induced by psychological stress. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **24**: 115-119.
 23. 중소기업기술혁신개발사업 최종보고서, 중소기업청. (2007. 9. 28.), '생약 조성물을 이용한 항스트레스제 기능성 식품 개발', (주)브레인트로피아, 충북대학교 생물건강산업개발 연구센터.
 24. 신진이, 이상철, 최수진, 조한, 염제호, 유은주, 김영만. (1998. 8) 항스트레스 조성물(특허등록번호 제10-016040).
 25. 김미리, 석대은, 오상희, 김윤배. (2005. 12) 신경세포 보호효과 및 항산화 활성을 갖는 머위추출물(특허등록번호 제10-0535655)
 26. 신정수, 이상선, 김응일, 심성민, 이명구. (1997) Berberine 이 구축 스트레스 부가후 mouse의 혈중 catecholamine 함량에 미치는 영향. *Kor. J. Clin. Pharm.* **7**: 81-85.

(2008년 11월 25일 접수)