

麝香 및 麝香 配合 韓藥製劑의 口腔 投與가 白鼠의 記憶 및 腦機能 活性에 미치는 영향

정현주 · 이유경 · 채중원

동신대학교 한의과대학 소아과학교실

Abstract

The Effects of Moschus and Herbal Combination with Moschus by Oral Administration at Memory and Activation of Brain Ability on Rats

Chung Hyun Ju, Lee Yu Kyung, Chae Jung Won

Department of Pediatrics, College of Oriental Medicine, Dongshin University

Objectives

This study was investigated to find how the orally administrated Moschus, herbal combination with Moschus, and herbal combination improves the rats' memory and rats' liver. These medications are generally known as the memory improvement.

Methods

This study used the Sprague Dawley rats. They were divided into two groups - SD rats and orally administrated Saline(Control group). 0.473 mg/kg Moschus(HM-A), 153.9 mg/kg herbal composition without Moschus(HM-B), and 165.95 mg/kg herbal composition with Moschus combined(HM-C) Control, saline were orally administered. Each group was trained in the eight-arm radial maze task at the conditions of before oral administrated, and also right after third, sixth, and eighth by oral administration. Lastly, these animals were killed and were tested for brain tissue and serum AST/ALT level to measure how the medications were effected to the liver function.

Results

The result of radial eight-arm maze task test, the HM-B and HM-C groups showed significant decrease in mistakes from the fourth day of testing. Whereas, the HM-A group showed increasing in the error rate. HM-A and HM-C group of rats had significantly increased amount of acetylcholinesterase in the CA1 region of hippocampus, compared to the control group. Whereas, HM-B and HM-C group had increased level of ChAT compared to the control group. On the other hand, each experimental group did not show any significant difference to the level of serum AST/ALT and the weight ratio of the liver to the body.

Conclusions

This study provided evidences that the orally administered memory improvement herbal medication, and Moschus were effective to improve memory.

Key words : Improvement of the memory ability, Moschus, Herbal combination, Brain Function, Hippocampus.

■투 고 : 2009년 3월 26일, 수 정 : 2009년 4월 15일, 채 택 : 2009년 4월 20일

■교신저자 : 채중원, 전남 목포시 상동 동신대한방병원 6진료실

(Tel : 061-280-7700, E-mail : lancia20@hanmail.net)

I. 緒 論

심리학에서 記憶이란 인간의 행동을 전제하여 내재된 과정으로서⁴⁸, 정신활동에 필요한 정보를 받아들여 뇌 속에 저장했다가 필요한 때에 의식세계로 꺼내어 사용하는 능력을 의미하고⁴⁹⁻⁵⁰, 기억저장의 독특한 구조적 특징에 따라 感覺記憶, 短期記憶, 長期記憶의 세 가지 종류로 나눌 수 있다. 학습에 의한 육체적, 정신적 변화가 지속되는 것을 記憶이라 하므로^{49,51}, 學習과 記憶은 서로 불가분의 관계에 있으며 學習은 記憶의 양과 질을 통해서만 그 결과를 측정할 수 있다⁵¹. 한의학에서는 인간의 기억 및 사유 능력을 《靈樞:本神篇》⁶에서 “所以任物者謂之心, 心有所憶謂之意 意之所存謂之志 因志而存變謂之思 因思而遠慕謂之慮 因慮而處物謂之智”라 하여 認知過程인 七神 중의 일부로 記憶의 개념을 언급하고 있다⁵². 이는 기억 및 사유 능력을 腦만의 작용이 아닌 五臟으로 대표되는 기능계의 작용으로 보고 있다고 할 수 있다.

사향(麝香)은 鹿科 Cervidae에 속한 척추동물인 사향노루(原麝) *Moschus moschiferus* L, 林麝 *Moschus berezovskii* Fleov, 馬麝 *Moschus sifanicus* Prezewalski의 성숙한 수컷의 제부와 음경 사이에 있는 腺囊, 즉 향낭에서 분비하는 분비물을 말린 것²⁶⁻⁷으로 開竅通閉의 성능이 매우 좋아 현대 임상에서 각종 熱病神昏, 中風神昏, 精神不安, 心臟暴痛, 月經困難, 月經痛, 死胎不下 등의 병증에 다용되고 있다²⁶.

이런 사향이 들어간 대표적인 처방이 拱辰丹으로 본 방은 天元 즉 先天의 氣를 補하고 水昇火降을 순조롭게 하여 心腎을 補益함으로써 臟腑의 虛損에 대한 예방 및 치료를 하는 補益強壯劑라 할 수 있다^{32,53-5}. 黃³⁵은 Alzheimer's

disease 실험모델에서 拱辰丹이 효과가 있다고 보았다.

하등¹⁷은 신기능을 증강시킴으로서 기억력을 증대하는 행동실험을 진행, 발표하였다. 본 저자가 한의원에서 補腎滋陰의 가장 대표적인 방제인 六味地黃湯과 水昇火降으로 心腎을 補益하는 拱辰丹을 함방하고 大補元氣·寧神益智의 효능이 있는 紅蔘, 補脾益氣·安胎의 효능이 있는 白朮, 寧神安神的 효능이 있는 白茯苓, 補肝腎·壯筋骨의 효능이 있는 杜沖, 補肝腎·強腰膝의 효능이 있는 牛膝, 健脾消食的 효능이 있는 木香, 調中行氣·溫脾止瀉의 효능이 있는 砂仁, 溫中化濕의 효능이 있는 白芫荽, 補腎固精·溫脾止瀉의 효능이 있는 益智仁²⁶, 腎病에 먹는다는 稽豆²⁷를 가미하여 어지럼증 및 기억력과 체력 감퇴, 성장촉진용으로 처방하여 유의한 효과를 나타냈었다.

기억과 학습능력에 대한 이와 같은 임상적 연구를 실험적으로 규명하기 위하여 사향, 한약 배합제제, 사향을 첨가한 한약 배합 제제를 투여한 후 방사형 미로학습을 통한 행동학적 검사, acetylcholinesterase(AchE) 및 choline acetyltransferase(ChAT)발현을 통한 뇌신경 회복 효과와 체중대비 간장 무게, 혈청 AST, ALT 등을 관찰한 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

II. 材料 및 方法

1. 재료

1) 실험동물

체중이 약 230~250 g의 Sprague Dawley계의 白鼠(대한 바이오링사, 한국)를 실내온도가 24~26 °C, 습도가 25~30 %로 유지되는 항온

Table 1. Prescription of Moschus

Herbs	Pharmacological name	Dose(g)
麝 香	Moschus	0.5
Total amount		0.5g

Table 2. Prescription of Herbal Composition with Moschus

Herbs	Pharmacological name	Dose(g)
鹿 茸	Cornu cervi parvum	8
當 歸	Radix angelicae gigantis	7.5
山 茱 萸	Frutus corni	7.5
熟 地 黃	Rhizoma rehmanniae	15
山 藥	Rhizoma dioscoreae	7.5
木 香	Fadix linderiae	3.75
白 荳 蔻	Fructus amomi cardamomi	2.5
砂 仁	Fructus amomi	2.5
杜 冲	Cortex eucommiae	5
牛 膝	Radix achyranthis	5
白 朮	Rhizoma atractylodis macrocephalae	5.75
紅 參	Radix ginseng red	7.5
澤 瀉	Rhizoma alismatis	3.5
牧 丹 皮	Cortex moutan radidis	3.5
白 茯 神	Poria	5.75
穉 豆	Rhynchosia Nulubilis	9
益 智 仁	Fructus alpiniae oxyphyllae	4
麝 香	Moschus	0.5
Total amount		103.75g

항습 환경의 사육장내에서 고행사료(pellet, 삼양주식회사, 한국)와 물을 공급하면서, 1주일 이상 사육실과 실험실 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였으며, 실험기간 동안에도 물과 고행사료를 자유롭게 섭취하도록 하였다.

2) 구성 약재 및 시료의 조제

우리제약에서 구입한 한국의약품 시험 연구소에서 검증한 사향(Moschus) (Table 1)과 사향이 배합된 한약제제(Table 2), 그리고 비배합된 한약제제(Table 3)를 극세말하여 호환 탄자대

크기의 환으로 조제한 후 saline에 녹여서 구강 투여하였다.

3) 시약 및 기기

본 실험에서 사용한 시약은 formalin solution(Sigma, St. Louis, MO, USA), Acetylcholine Iodide(Sigma, St. Louis, MO, USA), Sodium Phosphate(Sigma, St. Louis, MO, USA), Sodium Citrate(Sigma, St. Louis, MO, USA), Copper Sulfate(Sigma, St. Louis, MO, USA), Potassium Ferricyanide(Sigma, St. Louis, MO, USA), mouse

Table 3. Prescription of Herbal Composition

Herbs	Pharmacological name	Dose(g)
鹿 茸	Comu cervi parvum	8
當 歸	Radix angelicae gigantis	7.5
山 茱 萸	Frutus corni	7.5
熟 地 黃	Rhizoma rehmanniae	15
山 藥	Rhizoma dioscoreae	7.5
木 香	Radix linderiae	3.75
白 荳 蔻	Fructus amomi cardamomi	2.5
砂 仁	Fructus amomi	2.5
杜 冲	Cortex eucommiae	5
牛 膝	Radix achyranthis	5
白 朮	Rhizoma atractylodis macrocephalae	5.75
紅 參	Radix ginseng red	7.5
澤 瀉	Rhizoma alismatis	3.5
牧 丹 皮	Cortex moutan radidis	3.5
白 茯 神	Poria	5.75
穉 豆	Rhynchosia Nulubilis	9
益 智 仁	Fructus alpiniae oxyphyllae	4
Total amount		103.25g

anti-choline ChAT monoclonal antibody(Chemicon, CA, USA), sodium azid(Sigma, St. Louis, MO, USA), biotinylated universal Secondary Antibody (Quick Kit : Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA), streptavidin peroxidase preformed complex (Quick Kit : Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA), diaminobenzidine(Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA), GOT/AST-PIII Slide (Fujifilm Corporation, Japan), GPT/ALT-PIII Slide(Fujifilm Corporation, Japan) 등 이었다.

본 실험에서 사용한 기기는 Crytome(Shandon, UK), Optical microscope(Nikon Eclipse 80i, Japan), Scion image program(Scion Corp. MD, USA), Multispecies Hematology Analyser(950, Hemavet, USA), High speed centrifuge(Centricon T-42K, Italy), Fuji Dri-Chem Clinical Chemistry

Analyzer(DRI-Chem 4000ie, Fujifilm Corporation, Japan)등 이었다.

2. 방법

1) 실험군의 구성 및 절차

군 분리는 saline을 구강 투여한 대조군 (Control)으로 하였고, 실험군은 사향을 구강투여한 군(Herbal Medication group A ; HM-A), 한약 배합제제를 구강 투여한 군(Herbal Medication group B ; HM-B), 사향을 첨가한 한약 배합제제를 구강투여한 군(Herbal Medication group C ; HM-C)으로 나누었으며, 각 군은 군당 흰쥐 6마리씩 배정하였고, eight-arm radial maze task를 구강투여전과 제 3회 구강 투여 직후, 제 6회 구강 투여 직후, 그리고 제 8회 구강투여 직후에 시행하였으

며, 마지막 구강투여가 끝난 후 백서를 희생시켜 조직 검사와 혈청 분석을 하였다.

2) 구강투여

약물은 zondae로 1회/1일로 총 8회 구강투여를 시행하였으며, 투여량은 control군(saline 0.4 ml), HM-A(moschus 0.473 mg/kg), HM-B군(herbal composition 153.9 mg/kg), HM-C군(herbal composition with moschus 165.95 mg/kg) 모두 0.4 ml씩 구강 투여하였다.

3) Eight-arm radial maze task

Eight-arm radial maze(Fig. 1)는 아크릴로 제작된 8개의 통로가 중앙의 출발영역(central platform)을 중심으로 매 45도 각도(방사형)로 뻗어 나온 형태의 장치를 이용하였다. 중앙 출발 영역은 직경 50 cm인 원에 내접하는 정팔각형 상자로 높이는 25 cm이며, 주로는 출발 상자의 각 면에 뚫린 10×25 cm 크기의 통로와 연결되어 있고, 길이는 70 cm이고 동물이 바깥으

로 나가지 못하게 하였다. 주로의 끝에는 보상으로 제공하는 먹이나 물을 담을 수 있는 7×5×3 cm 크기의 용기(음식 접시)가 설치하였다. 실험동물이 주로를 출입하는 행동을 비디오카메라로 녹화하여 백서가 각 주로를 방문한 횟수와 오류 여부를 계산하였다. 실험에 들어가기 전 36시간 동안 사육 상자에서 먹이를 박탈하고 배고픔을 유발시킨 백서를 행동 관찰실로 옮겨와 30분간 환경에 적응시켰다. 백서를 미로의 출발 상자에 넣고 1분간 두어 상황에 적응시킨 후 1분이 지나면 각 주로로 통하는 통로를 개방하여 백서가 자유롭게 미로 속을 돌아다니게 하였으며, 쥐가 주로를 방문하여 끝까지 달리면 보상 용기에서 먹이를 먹게 하였다. 그러나 동일한 주로를 반복해서 방문하면 두 번째 방문부터는 먹이를 제공하지 않고 반응은 오류로 기록하였다. 백서가 300초 동안에 8개의 주로를 모두 방문하지 못하면 시행을 중지시키고, 그 시행은 실패로 간주하였다. 백서가 3회 동안의 획득시행에서 학습 준

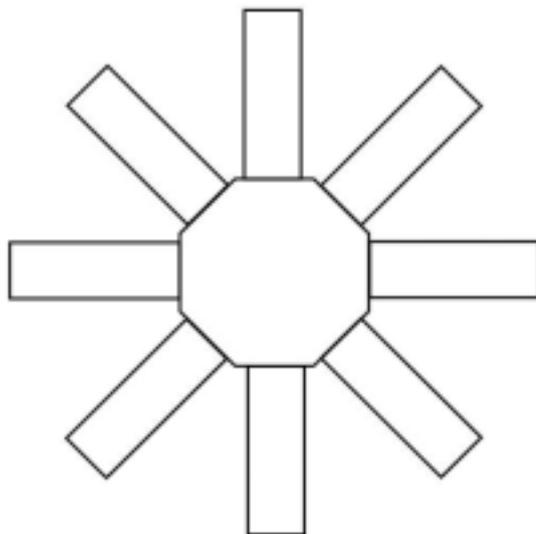


Fig. 1. Image of radial eight-arm maze task.

거에 도달하는 경우 4회째에 기억을 관찰하는 검사 시행을 실시하였는데, 검사 시행은 4분 동안에 8개의 주로 중 2개의 주로를 택해 들어가면 출발 상자에 다시 넣어 30초 동안 머무르게 한 후 나머지 6개의 주로 중 정선택 수를 관찰하며, 같은 주로를 다시 택하거나, 240초가 경과되면 시행을 중지시켰다.

3. Immunohistochemistry

1) Acetylcholinesterase(AchE) 염색법

모든 실험이 끝난 직후 백서를 0.9 % saline 100 ml에 이어 phosphate buffer로 준비한 4 % formalin 용액(fixative) 150 ml로 심장을 통해 관류하였다. 고정이 끝난 쥐는 뇌를 꺼내 같은 고정액으로 고정시키고, 20 % sucrose가 함유된 phosphate buffered saline(PBS)에 넣어 4 °C에서 하루 동안 보관하였다. 다음날 뇌를 급속 냉동한 후 뇌 조직을 hippocampus 부위를 30 μm의 두께로 Crytome으로 잘랐다.

뇌 조직을 0.1 M phosphate buffered saline(PBS)이 들어있는 well plate에 3회 washing하고 AchE 시약(Acetylchoine Iodide in 0.1 M Sodium Phosphate: 6.5 ml, 0.1 M Sodium Citrate: 0.5 ml, 30mM Copper Sulfate: 1 ml, 5 mM Potassium Ferricyanide: 1 ml, D·W: 1 ml)에 5시간 배양시킨 후 gelatine-coated slide glass에 고정하고 건조 후 cover glass를 덮는다. 광학현미경으로 40 배로 확대하여 hippocampus에서 acetylcholinesterase 신경 세포의 밀도를 Scion image program을 이용하여 측정하였다.

2) Choline acetyltransferase(ChAT) 염색법

모든 실험이 끝난 직후 백서를 0.9 % saline 100 ml에 이어 phosphate buffer로 준비한 4 % formalin 용액(fixative) 150 ml로 심장을 통해 관류하였다. 고정이 끝난 쥐는 뇌를 꺼내 같은

고정액으로 고정시키고, 20 % sucrose가 함유된 phosphate buffered saline(PBS)에 넣어 4 °C에서 하루 동안 보관하였다. 다음날 뇌를 급속 냉동한 후 뇌 조직을 hippocampus 부위를 30 μm의 두께로 Crytome으로 잘랐다.

뇌 조직을 초기에 0.1 M PBS에 3회 정도 세척하였고, 2 % 토끼 혈청(Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA)으로 30분 blocking한 후, 각각 mouse anti-choline ChAT monoclonal antibody(1:1500)을 사용하였다. 1차 항체는 0.1 M PBS에 0.1 % sodium azid buffer로 100배 희석하여 준비하였다. 뇌 조직은 1차 항혈청에 4 °C에서 72시간동안 지속적으로 흔들며 주면서 배양하였다. 그 후 3번 이상 조직을 0.1 M PBS로 세척한 다음 biotinylated universal Secondary Antibody를 실온에서 1시간동안 반응시켰다. 0.1 M PBS로 3번 세척한 다음, 뇌 조직은 실온에서 1시간 동안 streptavidin peroxidase preformed complex에 담구었다. 0.1 M PBS로 3번 세척한 다음 조직을 착색제로서 diaminobenzidine을 사용하여 발현시키고, 0.1 M PBS로 발색을 정지시켰다.

모든 처리를 거친 뇌 조직을 gelatine-coated slide glass에 고정하고 공기를 제거하면서 cover glass를 덮은 후 광학현미경으로 100배로 확대하여 hippocampus에서 Choline acetyltransferase (ChAT) 신경 세포의 밀도를 Scion image program을 이용하여 측정하였다.

3) 체중 및 간 무게 측정

모든 실험군들의 체중 및 간 무게는 구강투여와 eight-arm radial maze task가 끝난 9일째에 체중과 간 무게를 측정하였으며, 체중대비 상대적 간무게는 체중에 대한 간 무게의 비율로 표시하였다.

4) 혈액 검사 및 혈청분리

채혈에 의하여 얻어진 혈액 중 약 100 μ l EDTA-bottle에 넣은 후 곧바로 Multispecies Hematology Analyser에 주입하여 WBC, RBC, HGB, HCT를 측정하였다. 이를 high speed centrifuge에서 3,500 rpm으로 20분간 원심분리를 시행하여 측정에 사용할 혈청을 분리하였으며, 측정하기 전까지는 4 $^{\circ}$ C에 보관하였다. GOT는 GOT/AST -PIII Slide로, GPT는 GPT/ALT -PIII Slide로 Fuji Dri-Chem Clinical Chemistry Analyzer를 이용하여 측정하였다.

4. 통계처리

모든 측정값은 평균값 표준오차(mean \pm SE)로 표시하였고, 각 실험군간의 통계학적 분석은 Window용 SPSS를 이용하였다. 각 집단 간 행동 측정치의 비교는 repeated ANOVA test를 시행

하였고, 면역조직화학분석법의 측정값은 one-way ANOVA를 시행하였으며, 사후검정은 Tukey test를 적용하였다. 전체 실험의 통계적인 유의성은 신뢰구간 $P < 0.05$ 에서 의미를 부여하였다.

III. 成 積

1. 방사형 미로 학습의 획득시행동안 주로 오선택 횟수에 미치는 영향

사향과 한약재 배합제재를 투여한 후 방사형 미로 학습에서 오선택 수를 측정하는 획득 시행 실험을 시행한 결과, 2일째에 대조군이 4.0 \pm 0.94 회, HM-A군이 2.6 \pm 0.57 회, HM-B군이 5.2 \pm 0.42 회, HM-C군이 4.6 \pm 0.91 회를 나타내

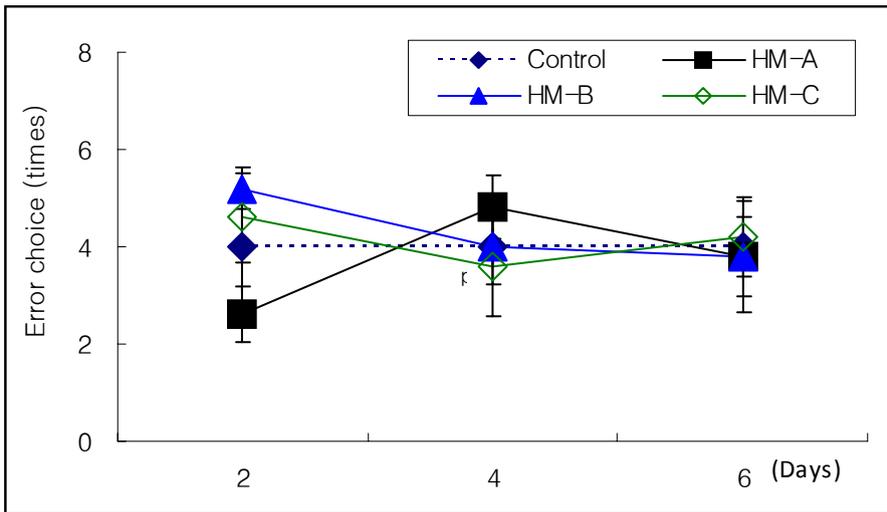


Fig. 2. Effect of herbal medication on the incorrect choice during testing in the radial eight-arm maze task.

Acquisition curves of the eight-arm radial maze task in rats. The task was started on the 2 days after herbal medication, and performed 3 trials per day for 6 days. Results are shown as mean \pm SE. Control, orally administrated saline. HM-A, orally administrated 0.473 mg/kg moschus. HM-B, orally administrated 153.9 mg/kg herbal composition without moschus. HM-C, orally administrated 165.95 mg/kg herbal composition with moschus combined.

었고, 4일째에 대조군이 4.0±0.35 회, HM-A군이 4.8±0.65 회, HM-B군이 4.0±0.79 회, HM-C군이 3.6±1.04 회를 나타내었고, 6일째에 대조군이 4.0±0.71 회, HM-A군이 3.8±1.14 회, HM-B군이 3.8±0.82 회, HM-C군이 4.2±0.82 회를 나타내었다. 일자별로 대조군과 실험군간에는 유의한 차이가 없었으며, 각 군의 경향성에 있어서는 대조군은 2일, 4일 및 6일째에 동일한 수준을 보였으며, 이에 비하여 HM-A군은 2일째에 비해 4일째에 증가한 후 6일째에 감소하는 경향을 보였으며, HM-B군과 HM-C군은 2일째에 비해 4일째에 감소하였고 6일째에는 4일째와 비슷한 수준의 경향을 나타내었다(Fig. 2).

2. 방사형 미로 학습의 검사시행동안 주로 정선택에 미치는 영향

사향과 한약재 배합제제를 투여한 후 방사

형 미로 학습에서 정선택율을 측정하는 검사를 시행한 결과, 대조군이 56.7±9.50 %, HM-A군이 63.3±12.36 %, HM-B군이 50.0±11.79 %, HM-C군이 53.3±18.07 %를 나타내었다. 대조군에 비하여 HM-A군에서 약간 증가의 경향을 보였으나 HM-B군, HM-C군에서는 대조군과 비슷한 수준의 정선택율을 나타내었다(Fig. 3).

3. Acetylcholinesterase(AchE)발현에 미치는 영향

사향과 한약재 배합제제를 투여한 후 hippocampal CA1 부위의 AchE 발현정도를 관찰한 결과, 대조군이 13.4±1.44(OD value), HM-A군이 24.6±4.96(OD value), HM-B군이 21.8±2.27(OD value), HM-C군이 18.2±0.96(OD value)를 보였다. 대조군에 비하여 HM-A군이 유의하게 증가(P<0.05)된 밀도를 보였으며, HM-C군이 유의하게 증가(P<0.05)된 밀도를 나타내었다(Fig. 4, 5).

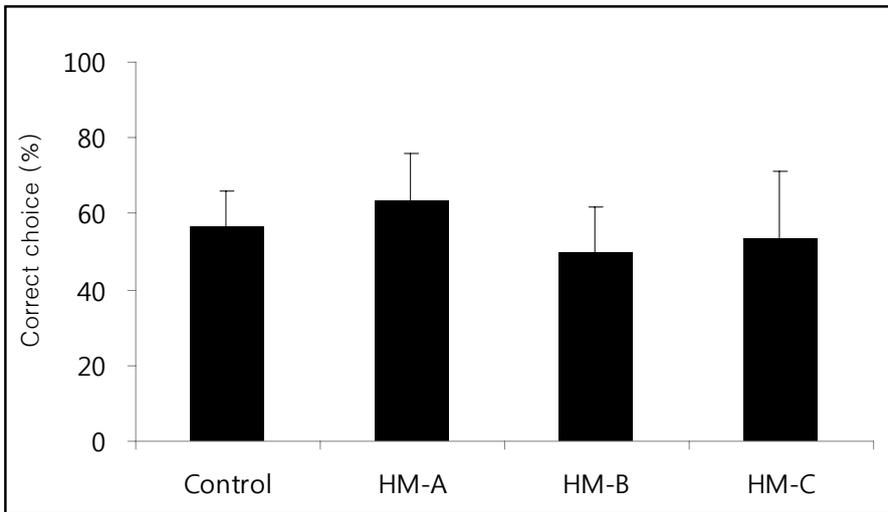


Fig. 3. Effect of herbal medication on the percent of correct choice during testing in the radial eight-arm maze task.

The task was performed 8 days after starting oral administration. Results are shown as mean±SE. Control, orally administrated saline. HM-A, orally administrated 0.473 mg/kg moschus. HM-B, orally administrated 153.9 mg/kg herbal composition without moschus. HM-C, orally administrated 165.95 mg/kg herbal composition with moschus combined.

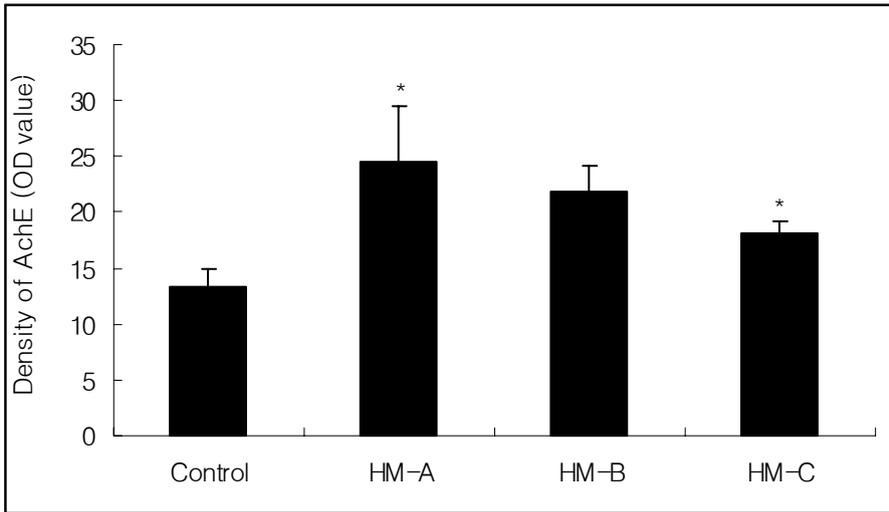


Fig. 4. Effect of herbal medication on the density of AchE in the hippocampal CA1. Results are shown as mean±SE. Control, orally administrated saline. HM-A, orally administrated 0.473 mg/kg moschus. HM-B, orally administrated 153.9 mg/kg herbal composition without moschus. HM-C, orally administrated 165.95 mg/kg herbal composition with moschus combined. *, $P < 0.05$ as compared with the control group.

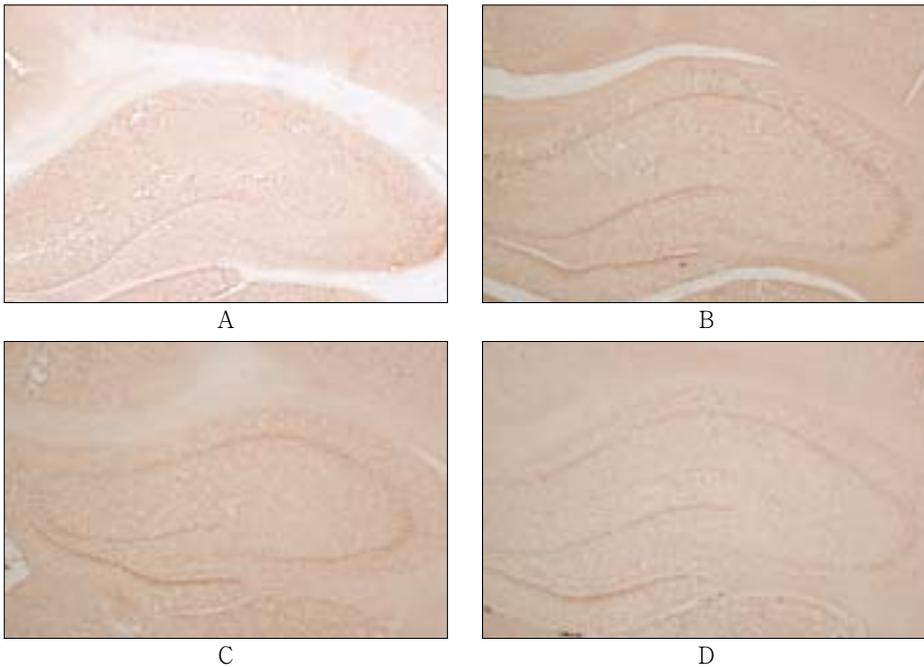


Fig. 5. Representative microphotographs of coronal sections in the hippocampal CA1. A, control group ; B, HM-A group ; C, HM-B group ; D, HM-C group. AchE-stain. $\times 40$.

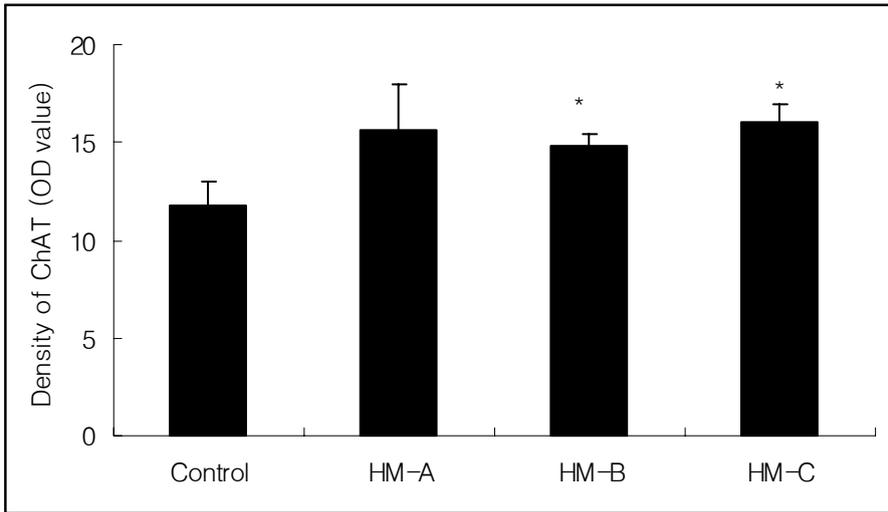


Fig. 6. Effect of herbal medication on the density of ChAT in the hippocampal CA1. Results are shown as mean±SE. Control, orally administrated saline. HM-A, orally administrated 0.473 mg/kg moschus. HM-B, orally administrated 153.9 mg/kg herbal composition without moschus. HM-C, orally administrated 165.95 mg/kg herbal composition with moschus combined. *, $P < 0.05$ as compared with the control group.

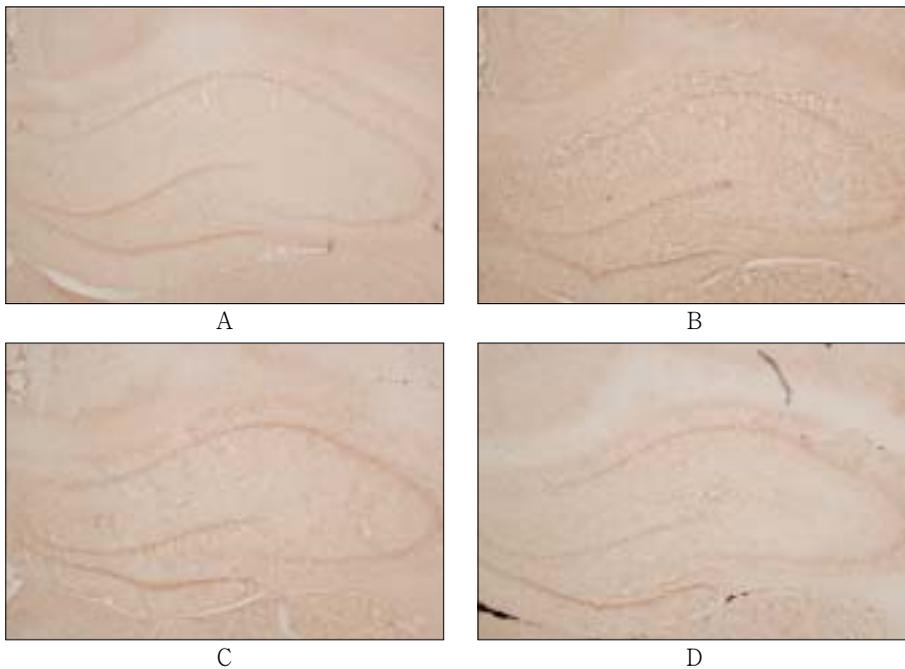


Fig. 7. Representative microphotographs of coronal sections in the hippocampal CA1. A, control group ; B, HM-A group ; C, HM-B group ; D, HM-C group. ChAT-stain. $\times 100$.

4. Choline acetyltransferase(ChAT)발현에 미치는 영향

사향과 한약재 배합제제를 투여한 후 hippocampal CA1 부위의 ChAT 발현정도를 관찰한 결과, 대조군이 11.8±1.24(OD value), HM-A군이 15.6±2.36(OD value), HM-B군이 14.8±0.65(OD value), HM-C군이 16.0±0.94(OD value)를 나타내었다. 대조군에 비하여 HM-B군이 유의한 증가(P<0.05)를 보였고, HM-C군이 유의한 증가(P<0.05)를 나타내었다(Fig. 6, 7).

5. 체중대비 상대적 간의 무게에 미치는 영향

사향과 한약재 배합제제를 투여한 후 체중에 대비한 상대적 간 무게변화에 미치는 영향을 비교 관찰한 결과, 대조군이 27.8±0.60 mg/g, HM-A군이 27.5±0.89 mg/g, HM-B군이 28.8±0.39 mg/g, HM-C군이 28.0±0.12 mg/g을 나타내었다. 대조군에 비하여 각 실험군들은 유의한 변화를 나타내지 않았다(Fig. 8).

6. AST에 미치는 영향

사향과 한약재 배합제제를 투여한 후 혈청 AST에 미치는 영향을 비교 관찰한 결과, 대조군이 171.8±18.0 U/L, HM-A군이 240.2±27.3 U/L, HM-B군이 151.4±18.4 U/L, HM-C군이 150.4±16.8 U/L를 나타내었다. 대조군에 비하여 HM-A군이 유의한 증가(P<0.05)를 나타내었으며, HM-B군과 HM-C군은 대조군과 비슷한 수준을 나타내었다(Fig. 9).

7. ALT에 미치는 영향

사향과 한약재 배합제제를 투여한 후 혈청 AST에 미치는 영향을 비교 관찰한 결과, 대조군이 63.8±16.1 U/L, HM-A군이 59.0±3.0 U/L, HM-B군이 64.2±10.5 U/L, HM-C군이 55.0±6.7 U/L를 나타내었다. 대조군에 비하여 각 군들에서는 유의한 변화를 보이지 않았다(Fig. 10).

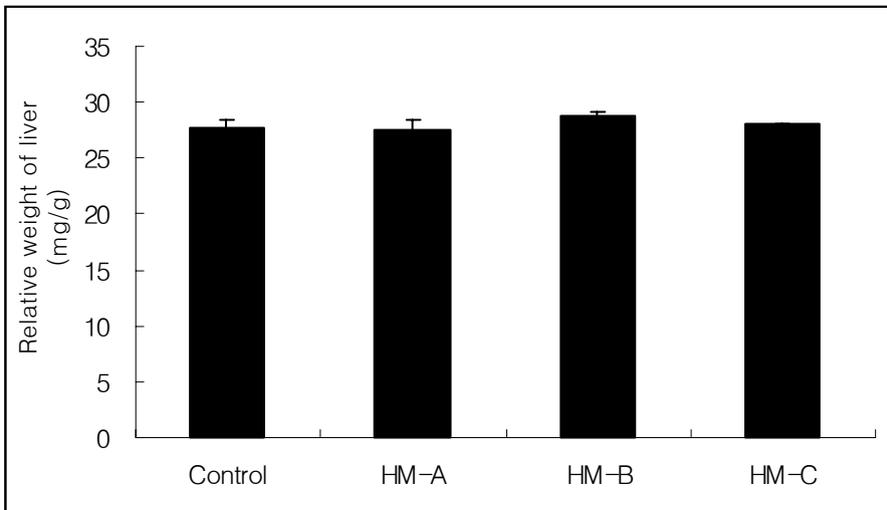


Fig. 8. Effect of herbal medication on the relative weight of liver.

Results are shown as mean±SE. Control, orally administrated saline. HM-A, orally administrated 0.473 mg/kg moschus. HM-B, orally administrated 1539 mg/kg herbal composition without moschus. HM-C, orally administrated 165.95 mg/kg herbal composition with moschus combined.

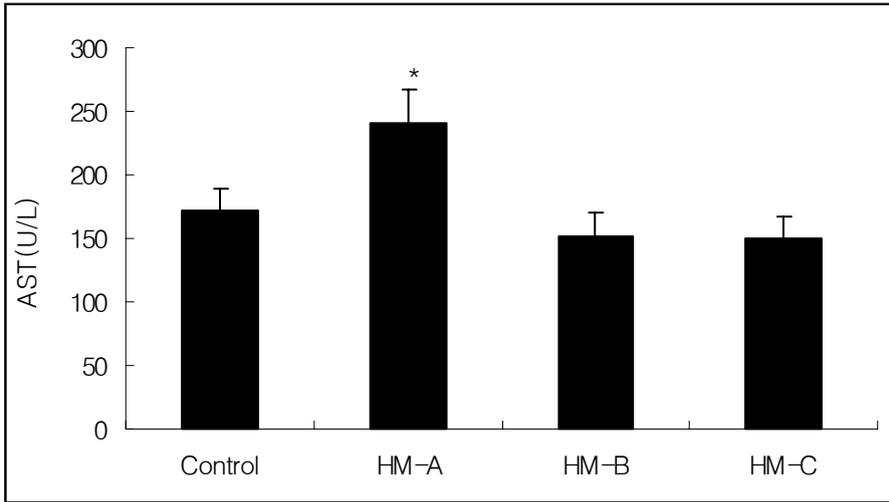


Fig. 9. Effect of herbal medication on the AST.

Results are shown as mean±SE. Control, orally administrated saline. HM-A, orally administrated 0.473 mg/kg moschus. HM-B, orally administrated 153.9 mg/kg herbal composition without moschus. HM-C, orally administrated 165.95 mg/kg herbal composition with moschus combined. *, P<0.05 as compared with the control group.

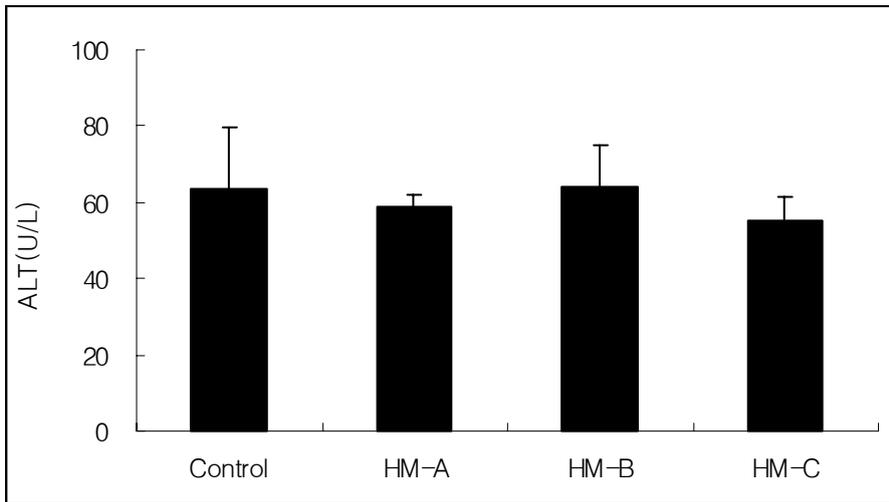


Fig. 10. Effect of herbal medication on the on the ALT.

Results are shown as mean±SE. Control, orally administrated saline. HM-A, orally administrated 0.473 mg/kg moschus. HM-B, orally administrated 153.9 mg/kg herbal composition without moschus. HM-C, orally administrated 165.95 mg/kg herbal composition with moschus combined.

IV. 考 察

필요한 정보를 받아들여 무의식의 세계에 저장했다가 필요한 때에 의식세계로 꺼내어 사용하는 능력인 記憶은 저장방식에 있어 서로 다른 독특한 구조적 특징을 갖게 되는데, 이를 기준으로 하여 감각기억, 단기기억, 장기기억의 세 가지 종류로 분류하게 된다¹⁾. 이렇게 기억하는 행위는 논리적으로 다른 세 가지 과정에 의해 진행되며, 이 과정은 獲得, 把持, 引出의 순서로 이행되고, 略號化, 貯藏, 回想이라고 부르기도 한다²⁻³⁾. 기억의 과정에 있어서 略號化는 외부 자극이라는, 신경체계에 작용하는 물리적 대상을 기억이 받아들일 수 있는 부호나 표상으로 정보를 변환시키는 과정이고, 저장은 부호화된 정보가 시간이 지난 뒤에도 존재하고 있는 상태를 일컫는 과정이며, 회상은 필요시 부호화되어 저장된 정보를 다시 회생시키는 과정이다⁴⁻⁵⁾.

한의학에서는 인간의 기억 및 사유 능력을 《靈樞:本神篇》⁶⁾에서 “所以任物者謂之心, 心有所憶謂之意 意之所存謂之志 因志而存變謂之思 因思而遠慕謂之慮 因慮而處物謂之智”라 하여 認知過程인 七神 중의 일부로서 記憶의 개념을 언급하고 있다. 인간의 기억 및 사유능력, 다시 말해 감정을 배제한 정신활동을 해부학적 腦라는 부위에서 발견되는 현상으로 국한시키지 않고 五臟機能系 전체의 상호작용의 결과로서 인식한 것이다. 또한 정신적인 면에 있어서 脾는 意와 연관되는데, 이를 《素問:宣明五氣篇》⁷⁾에서는 “脾藏意”라 표현하였고, 金⁸⁾은 이에 대하여 脾가 음식물의 소화, 흡수를 통해 영양물질을 공급하여 생명활동이 영위되어 자생한 정신기능을 意라 하였다. 意에 대해 《靈樞:本神篇》에서는 “心有所憶者謂之意”라 하였는데 王⁹⁻¹⁰⁾등은 이것을 사물에 대한

개념을 保持하고 回憶하고 再生하는 과정으로 인식하였으며, 意識의 표재부에 存在하는 短期記憶을 意味한다고 판단하였다. 그러나 志는 “意之所存謂之志”, “久存”, “專意而不移”, “事物所以不忘”이라 하여 無意識에 내재된 記憶으로서 쉽게 사라지지 않는 長期記憶을 意味하고, “腎藏精 精舍志”, “腎藏精志也”, “腎藏志”, “腎藏精與志”라 하여 이 ‘志’가 腎機能과 밀접한 관련이 있음을 시사하고 있다¹¹⁻²⁾. 《素問:調經論》에서는 또한 “血併於下 氣併於上 亂而喜忘”이라 하여 氣血의 偏向이 기억능력의 감퇴와 관련이 있고, “天壽過度 氣脈相通而腎氣有餘也”라 하여 氣와 血脈의 소통이 원활하면 腎機能이 온전해짐을 언급하고 있다. 곧 腎機能의 감퇴가 ‘喜忘’의 증상을 발현시킨다고 할 수 있다. 또한 《靈樞:本神》에 “腎盛怒而不止 則傷志 志傷則喜忘其前言”이라 하여 腎機能에 이상이 곧 기억능력의 소실로 이어지며 《素問:上古天真論》에 “女子七歲 腎氣盛 …… 七七 任脈虛 太衝脈衰少 天癸竭 地道不通 故形壞而無子也 丈夫八歲 腎氣實 …… 八八 則齒髮去 腎者主水 受五臟六腑之精而藏之”¹³⁻⁴⁾라 하였고, 오¹⁵⁾는 “腎氣盛則壽延 腎元衰則壽夭”라 하여 腎機能의 衰落이 노화의 근본 원인임을 강조하였다. 이는 노화의 가장 핵심적인 증후라 할 수 있는 기억능력의 감퇴를 초래하는 腎機能의 생리 상태를 조절함으로써 기억능력의 증강을 유도할 수 있음을 시사 한다고 하겠다. 이러한 한의학적 관점에 근거하여, 박 등¹⁶⁾은 NOS inhibitor를 투여해 학습과 기억능력을 저하시킨 흰쥐에게 星香正氣山을 투여한 후, Morris 수중미로와 방사형 미로를 이용하여 학습 및 기억능력에 대한 실험을 시행, 학습능력과 기억능력이 유의하게 향상되었음을 밝혔고, 하 등¹⁷⁾은 六味地黃湯을 이용, 학습능력의 향상성과를 제시하였다. 이

외에도 학습과 기억에 관한 한의학적 연구로李의 기억과 腎의 상관성에 대한 실험적 연구¹⁸⁾를 시작으로, 禹¹⁹⁾의 調胃升清湯이 흰쥐의 방사형 미로학습과 기억에 미치는 영향, 香附子八物湯이 흰쥐의 방사형 미로학습과 기억에 미치는 영향²⁰⁾, 荊防地黃湯이 흰쥐의 Morris 수중미로학습과 기억에 미치는 影響, 心機能이 학습과 기억에 미치는 影響에 대한 실험적 연구²¹⁻²⁾ 등이 있었다. 記憶에 대한 기존 한의학적 연구는 心, 脾의 기능과 記憶의 상관성에 대한 연구가 그 대부분을 이루었으나²²⁻³⁾ 최근 腎이 長期記憶에 관여하고 박 등²⁴⁾은 옥미지황탕가 감방이 학습과 기억능력에 효과가 있다고 보고 하는 등, 腎과 기억사이의 연관성에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있는 실정이다.

사향(麝香)은 鹿科 Cervidae에 속한 척추동물인 사향노루(原麝) *Moschus moschiferus* L, 林麝 *Moschus berezovskii* Fleov, 馬麝 *Moschus sifanicus* Prezewalski의 성숙한 수컷의 제부와 음경 사이에 있는 腺囊, 즉 향낭에서 분비하는 분비물을 말린 것²⁵⁻⁶⁾으로 開竅通閉의 성능이 매우 좋아 神智昏迷의 증을 다스리는 要藥이다. 현대 의학 약리 작용으로는 各腺體의 분비를 왕성하게 하여 發汗과 利尿를 촉진하고 중추신경계를 흥분시키는 작용이 있는데, 특히 호흡 중추와 심장의 중추신경을 흥분시켜 호흡과 심장의 動悸를 항진시키므로 혼미한 환자를 소생시키는 것을 돕는 작용이 있으며, 염증의 초기에서 중기에 걸쳐 항염증, 항균작용이 있으며, 혈액순환계통에 대한 작용, 자궁흥분작용, 항암작용²⁷⁾ 등이 있는 것으로 알려져 있다. 그리하여 현재 임상에서 각종 熱病神昏, 中風神昏, 精神不安, 心臟暴痛, 月經困難, 月經痛, 死胎不下 등의 병증에 다용되고 있다²⁵⁾.

박 등²⁸⁾은 고지혈증과 뇌의 손상에 효과가 있고, 최 등²⁹⁾은 사향의 간세포 보호효과를 보

고한 바 있으며, 박²⁷⁾은 사향의 CCl₄로 유발된 급성 간 손상 모델에서 유의한 간 보호 효과를 나타내고 있다고 보고 하였다.

拱辰丹은 元末 危亦林의 《世醫得效方》³³⁾에 최초로 수록된 처방으로 助陽補精 하는 鹿茸, 養血潤燥之品인 當歸, 固精強陰 · 助陽收澁之品인 山茱萸, 開關利竅之品인 麝香의 4가지 약물로 구성되어 있다. 본 방은 天元 즉 先天의 氣를 補하고 水昇火降을 순조롭게 하여 心腎을 補益함으로써 臟腑의 虛損에 대한 예방 및 치료를 하는 補益強壯劑라 할 수 있다.

拱辰丹에 대한 실험적 연구로 張³⁴⁾은 혈청 thyroxine, cortisol, testosterone 및 혈중 hemoglobin의 함량 변화를 통하여 拱辰丹이 強精補氣하는 효능이 우수하다고 보고하였고, 金³⁵⁾은 Rosette 형성세포수, 赤血球凝集素價, 赤血球溶血素價, 혈청중 testosterone 농도 변화 등을 통하여 拱辰丹이 免疫反應, 抗疲勞 및 內分泌 기능에 효과가 있다고 보고하였다. 그리고 黃³⁶⁾은 CT105로 유도된 생체의 Alzheimer's disease 실험모델과 A로 유도된 Alzheimer's disease 실험모델에서 拱辰丹이 효과가 있다고 보고하였고, 최 등³⁷⁾은 공진단의 성분분석을 통해 항산화성에 대한 효과를 입증하였다.

기억과 학습능력을 향상시키는 의도로 六味地黃湯과 水昇火降으로 心腎을 補益하는 拱辰丹을 합방하고 大補元氣 · 寧神益智의 효능이 있는 紅蔘, 補脾益氣 · 安胎의 효능이 있는 白朮, 寧神安神的 효능이 있는 白茯苓, 補肝腎 · 壯筋骨의 효능이 있는 杜沖, 補肝腎 · 強腰膝의 효능이 있는 牛膝, 健脾消食的 효능이 있는 木香, 調中行氣 · 溫脾止瀉의 효능이 있는 砂仁, 溫中化濕의 효능이 있는 白豆蔻, 補腎固精 · 溫脾止瀉의 효능이 있는 益智仁²⁵⁾, 腎病에 먹는다라는 稽豆(鼠目太)²⁶⁾를 가미하여 임상에서 사용해 본 결과 기억력과 학습능력

이 향상되는 효과를 볼 수 있었다.

본 연구는 임상에서 나타난 효과에 대해 사항 및 배합 한약제제의 구강 투여가 백서의 기억 및 뇌기능 활성화에 미치는 영향을 관찰하고자 하여 사항, 한약 배합제제, 사항을 첨가한 한약 배합 제제를 투여한 후 방사형 미로 학습을 통한 행동학적 검사, acetylcholinesterase(AchE) 및 choline acetyltransferase(ChAT) 발현을 통한 뇌 신경 회복 효과와 간에 대한 안정성 확인을 위해 체중대비 간장 무게, 혈청 AST, ALT 등을 관찰하였다.

방사형 미로는 주로 정보가 처리되고 있는 동안에 그것을 유지하는 작업 기억을 바탕으로 하는 학습능력과 기억력을 알아보기 위한 장치로 뇌조직 및 약물이 방사형 미로 학습과 기억에 미치는 영향³⁸⁻⁴¹⁾ 등을 관찰하기 위하여 사용되었다.

사항과 한약제 배합제제를 투여한 후 방사형 미로 학습에서 오선택 수를 측정하는 획득 시행 실험을 시행한 결과, 일자별로 대조군과 실험군 간에는 유의한 차이가 없었으며, 각 군의 경향성에 있어서는 대조군은 2일, 4일 및 6일째에 동일한 수준을 보였고, 이에 비하여 HM-A군은 2일째에 비해 4일째에 증가한 후 6일째에 감소하는 경향을 보였으며, HM-B군과 HM-C군은 2일째에 비해 4일째에 감소하였고 6일째에는 4일째와 비슷한 수준의 경향을 나타내었다(Fig. 2). 사항과 한약제 배합제제를 투여한 후 방사형 미로 학습에서 정선택율을 측정하는 검사를 시행한 결과, 대조군에 비하여 HM-A군에서 약간 증가의 경향을 보였으나 HM-B군, HM-C군에서는 대조군과 비슷한 수준의 정선택율을 나타내었다(Fig. 3).

Cholinergic system은 신경전달물질인 Acetylcholine(Ach), Ach의 합성효소인 ChAT, Ach를 분해하는 분해효소인 AchE 및 Ach 전달물

질의 수용체가 포함된다. 그 중 AchE는 cholinergic synapse에 존재하여, 신경전달 물질인 Ach를 choline과 acetic acid로 가수분해시키는 효소이다⁴²⁾. 이 효소는 post-synaptic membrane의 수용체에 결합하는 Ach를 가수 분해시켜 수용체의 정상적인 기능을 유지시키며, Ach의 생합성에 필요한 choline을 공급함으로써, 신경계가 원활하게 작용하는데 매우 중요한 역할을 하게 된다. 특히 hippocampus는 기억장애에 관계되는 구심성 및 원심성 신경섬유가 가장 많이 연결되는 부위이다. hippocampus 부위에서 ChAT활성도 감소는 acetylcholine 감소를 초래하여 기억력 및 여러 학습능력 저하와 집중력의 이상을 유발하게 된다⁴³⁻⁵⁾. 따라서 방사형 미로에 나타난 효과를 조직학적으로 평가하기 위해 AchE, ChAT의 발현정도를 관찰하였다.

사항과 한약제 배합제제를 투여한 후 hippocampal CA1 부위의 AchE 발현정도를 관찰한 결과, 대조군에 비하여 HM-A군이 가장 유의하게 증가($P<0.05$)된 밀도를 보였으며, HM-C군이 유의하게 증가($P<0.05$)된 밀도를 나타내었다(Fig. 4, 5). 사항과 한약제 배합제제를 투여한 후 hippocampal CA1 부위의 ChAT 발현정도를 관찰한 결과, 대조군에 비하여 모든 군이 유의한 증가($P<0.05$)를 나타내었다(Fig. 6, 7).

간장 장애의 지표가 되는 AST, ALT는 단백질 대사에 관여하는데 AST는 아미노산 aspartate에서 아미노기(-NH₂)를 분리하여 이 아미노기를 α -ketoglutarate가 받아서 glutamate가 되게 하며 ALT는 아미노산 alanine에서 아미노기를 분리하여 alanine이 pyruvate가 되게 하고 이 아미노기를 α -ketoglutarate가 받아서 glutamate가 되게 한다²⁸⁾. AST, ALT는 어떤 조직에도 존재하는 효소이나, 조직에 농도가 현저하게 높고 혈중으로도 유출이 쉬운 혈청 구조를 갖고 있는 심근, 간, 근육 등에 장애가 있으면 혈청 효소 활

성이 증가한다. 특히 간세포 손상의 경우에는 손상 받은 간세포로부터 Disse강을 통해 직접 혈류로 유출되므로 이들 효소 활성치의 증가는 간세포 장애 정도와 비교적 상관성이 높다²⁹⁾. 임상에서 한약의 간에 대한 안정성을 많이 의심받는 사례가 많은데, 사향배합 한약제제의 간 손상에 대하여 혈청성분의 변화와 간장 무게를 위주로 살펴보았다.

실험결과 사향과 한약재 배합제제를 투여한 후 체중에 대비한 상대적 간 무게변화에 미치는 영향을 비교 관찰한 결과, 대조군에 비하여 각 실험 군들은 유의한 변화를 나타내지 않았다(Fig. 8).

사향과 한약재 배합제제를 투여한 후 혈청 AST에 미치는 영향을 비교 관찰한 결과, 간조직의 AST 활성도치는 혈청치의 약 7000배나 높아서 정도의 간장해에도 혈청치가 상승되므로 혈청 AST 활성도치 측정은 혈청 ALT 검사와 함께 간장해의 예민한 검사법으로 되어있다. 그러나 심근, 골격근, 혈구 등의 장해에도 AST치가 상승되므로 ALT처럼 간에 특이적이지 못하다⁴⁶⁾.

결국 두 효소의 활성도치는 간장해의 정도나 범위를 잘 반영하는 지표가 되나 AST(ASTm + ASTs), ALT는 간장해의 정도를 반드시 나타낸다고는 추정하지 않는다⁴⁷⁾는 사실에 입각하여 간 장애가 의심될 만한 수준은 보이지 않았다(Fig. 9).

사향과 한약재 배합제제를 투여한 후 혈청 ALT에 미치는 영향을 비교 관찰한 결과, 대조군에 비하여 각 군들에서는 유의한 변화를 보이지 않았다(Fig. 10).

종합해 보면 방사형 미로학습을 통한 행동학적 검사를 통해 대조군과 비교한 오선택 횟수가 비슷한 것과 정선택율의 유의성 부족에 대해서는 이에 대해 임상에서 1일 1환 한 달을

복용시켰는데, 복용기간이 8일로 짧아 뇌의 변화가 행동적 변화까지 이루어지지 못한 것이 아닐까 사료된다. 사향만 단독 투여된 HM-A군은 아세틸콜린 및 chAT의 발현에서 가장 큰 유의성을 보였지만 간 기능 관련 혈청 AST, ALT 등을 관찰한바 단독으로 장기적인 복용이 힘들 것으로 보이며, 사향이 미배합된 한약제제가 투여된 HM-B군은 신장의 장기기억과 관련된 기존 연구 결과들^{17,21)}과 같이 뇌세포 활성에 유의성을 보였고 간 기능에도 별다른 영향을 주지 않았다. 사향이 배합된 한약제제가 투여된 HB-C군은 아세틸콜린 및 chAT의 발현 증가 및 간 기능 관련 혈청 AST, ALT등을 관찰한바 각종 지표에서 뇌신경 활성화에 도움이 되었으며 간 기능에도 별다른 영향을 주지 않았다. 하지만 사향함량이 적고, 군 개체수가 적으며, 실험기간이 짧아 더 좋은 효과를 위해서는 사향의 함량을 증량할 필요가 있을 듯 싶다. 본 사향배합 한약제제의 장기적인 복용이 기억력 증가와 뇌활성도 증가 효과를 나타낼 수 있을 것으로 기대할 수 있으나, 여기에 대해서 향후 더욱더 많은 연구가 필요할 것 같다.

V. 結 論

사향 및 배합 한약제제의 구강 투여가 백서의 기억 및 뇌기능 활성화에 미치는 영향을 관찰하고자 하여 사향, 한약 배합제제, 사향을 첨가한 한약 배합 제제를 투여한 후 방사형 미로학습을 통한 행동학적 검사, cresyl violet을 이용한 신경세포 손상 방어효과, acetylcholinesterase (AChE) 및 choline acetyltransferase(ChAT)발현을 통한 뇌신경 회복 효과와 체중대비 간장 무게, 간 기능 관련 혈청 AST, ALT 등을 관찰한 바

다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 방사형 미로 학습에서 오선택 수를 측정하는 획득시행 실험을 시행한 결과, 대조군과 실험군간에는 유의한 차이가 없었으나 HM-B군과 HM-C군은 2일째에 비해 4일째에 감소의 경향을 나타내었다.

2. 방사형 미로 학습에서 정선택율을 측정하는 검사를 시행한 결과, 대조군에 비하여 HM-A군에서 약간 증가의 경향을 보였으나 HM-B군, HM-C군에서는 대조군과 비슷한 수준의 정선택율을 나타내었다.

3. Hippocampal CA1 부위의 AchE 발현정도를 관찰한 결과, 대조군에 비하여 HM-A군, HM-C군이 유의한 증가를 나타내었다.

4. Hippocampal CA1 부위의 ChAT 발현정도를 관찰한 결과, 대조군에 비하여 HM-B군, HM-C군이 유의한 증가를 나타내었다.

5. 체중대비 상대적 간의 무게에 미치는 영향을 관찰한 결과, 대조군에 비하여 각 실험군들은 유의한 변화를 나타내지 않았다.

6. 간 기능 지표인 AST, ALT에 미치는 영향을 관찰한 결과, AST의 경우 대조군에 비하여 HM-A군의 유의한 증가 외에 다른 실험군에서는 유의한 차이를 나타내지 않았다.

4. 서봉연 등. 현대심리학개론. 서울:박영사. 1984:211-72.
5. 홍대식. 심리학개론. 서울:박영사. 1982: 229-45,265-99.
6. 홍원식. 정교황제내경영추. 서울:동양의학연구원출판부. 1985:68-9,333.
7. 홍원식. 정교황제내경소문. 서울:동양의학연구원. 1981:34,46,68,92,256.
8. 김원희. 장부생리학. 서울:경희대학교 한방생리학교실. 1978:67-8.
9. 왕미량 편. 중의심리학. 향향:천진과학기술출판사. 1985:150,152-4.
10. 이재희. 기억과 신과의 관계성에 대한 실험적 연구. 동의생리학회지. 1991;6(1):59-76.
11. 장개빈. 유경(상). 서울:대성문화사. 1982:57.
12. 활수. 난경본의. 대남:세일서국인행. 1972: 80-1.
13. 홍원식. 교심직역 황제내경소문영추. 서울:전통문화연구회. 1994:98,100,262,425,527.
14. 홍원식 교합편. 정교황제내경소문. 서울:동양의학연구원출판부. 1985:92,216.
15. 오박. 의학정진. 서울:성보사. 1998:222.
16. 박정현. 성향정기산이 NOS Inhibitor 투여에 의한 흰쥐의 학습 및 기억장애에 미치는 영향. 동의신경정신과학회지. 1999;10(2): 105-14.
17. 하태현, 이진우, 채한, 홍무창. 신기능이 학습과 기억에 미치는 영향에 대한 실험적 연구. 동의생리학회지. 2000;15(1):1-16.
18. 李宰熙. 기억과 신과의 관련성에 대한 실험적 연구. 동의생리학회지. 1991;6(1):59-76
19. 우주영, 김종우, 황의완, 김현택, 박순권. 조위승청탕이 흰쥐의 방사형 미로 학습과 기억에 미치는 영향. 동의신경정신과학회지. 1997;8(1):69-79.
20. 백지성. 우황청심원이 NOS Inhibitor 투여

參 考 文 獻

1. 김유진, 임성문, 이봉건. 심리학개론. 서울:형설출판사. 1991:119-24.
2. 민성길. 최신정신의학. 서울:일조각. 1992 :39,40.
3. 이주용 역. 학습심리학. 서울:성신여자대학교 출판부. 1991:1-16, 203-29.

- 에 의한 흰쥐의 학습 및 기억장애에 미치는 영향. 동의신경정신과학회지. 1999;10(2):115-26.
21. 이재마. 형방지황탕이 흰쥐의 Morris 수중미로 학습과 기억에 미치는 영향. 경희한의대논문집. 1997;20(2):194-205.
 22. 김성경. 심기능이 학습과 기억에 미치는 영향에 대한 실험적 연구. 동의생리학회지. 2000;15(2):1-11.
 23. 박찬원, 이진우, 채한, 홍무창, 신민규. 비기능이 학습과 기억에 미치는 영향에 대한 실험적 연구. 대한한의학회지. 2000;20(4):39-49
 24. 박은혜, 정명숙, 박창범, 지상은, 이영혁, 배현우, 신민규, 김현택, 홍무창. 육미지황탕가감방 1, 2가 학습과 기억능력에 미치는 영향에 관한 임상연구. 동의병리학회지. 2002(16):876-988.
 25. 신민교. 원색 임상본초학. 서울:영림사. 1986:166,195,198,250,388,396,407-8,467-8.
 26. 동의보감 국역위원회. 국역증보 동의보감. 서울:남산당. 1966:1104,1123-4.
 27. 김창민 외. 중약대사전. 서울:남산당. 1997; 2589-2593
 28. Andreani A, Leoni A, Locatelli A, Morigi R, Rambaldi M, Pietra C, Villetti G. 4-Aminopyridine derivatives with antiamnestic activity. Eur J Med Chem. 2000;25(1):77-82.
 29. Park CH, Kim SH, Choi W, Lee YJ, Kim JS, Kang SS, Suh YH. Novel anticholinesterase and antiamnestic activities of dehydrodiamine, a constitute of *Evodia rutaecarpa*. Planta Med. 1996;62(5):405-9.
 30. 박중양, 김병탁. 사향 우황 삼칠근 복합방이 고지혈증 및 뇌손상에 미치는 영향. 대전대학교 한의학연구소 논문집. 1999;8(1):425-49.
 31. 최영주, 이미경, 손여원, 이흠숙, 김영중, 민흥기. 우황과 사향의 간세포 보호효과. 응용약물학회지. 1996;271-4.
 32. 박재석. 사향의 CCl₄로 유발된 mouse의 간손상에 대한 보호효과. 상지한의과대학대학원. 2007.
 33. 위역림. 世醫得效方. 北京. 인민위생출판사. 1990:271.
 34. 장용훈. 拱辰丹이 強精補氣작용에 미치는 영향. 대구한의과대학 대학원. 1989.
 35. 김장현. 拱辰丹이 免疫反應, 抗疲勞 및 內分泌 기능에 미치는 영향. 경희대학교 대학원. 1990.
 36. 황선미. 拱辰丹이 CT105와 β -amyloid로 유발된 Alzheimer's disease 병태 모델에 미치는 영향. 대구한의대학교 대학원. 2004.
 37. 최금희, 박치상. 공진단의 성분 분석 및 항산화 작용에 미치는 영향. 대한본초학회지. 2007;22(2):51-63.
 38. Beatty WW, Shavalia Da. Spatial memory in rats. Time course of working memory and effect of anesthetics. Behavior and Neural Biology. 1980;28:454-62.
 39. Bolhuis JJ, Bijlsma S, Ansmink P. Exponential decay of spatial memory of rats in a radial maze. Behavioral and Neural Biology. 1986;46:155-22.
 40. McGurk SR, Levin ED, Butcher LL. Dopaminergic drug reverse the impairment of radial-arm maze performance caused by lesions involving the cholinergic medial pathway. Neuroscience. 1992;50(1):129-35.
 41. Miyagawa M, Honma T, Sato M. Effect of subchronic exposure to toluene and reference memory in rats. Neurotoxicol Teratol. 1995;

- 17(6):657-64
42. 홍사석. 이우주의 약리학강의. 서울:의학문
화사. 1993:75-102.
43. Coyle JT, Price DL, DeLong MR. Alzheimer's
disease : a disorder of cortical cholinergic
innervation. Science. 1983;219(4589):1184-90.
44. Roth ME. Advances in Alzheimer's disease. The
Journal of Family Practice. 1993;37(6):593-607.
45. de la Torre JC, Fortin T, Park GA, Butler KS,
Kozłowski P, Pappas BA, de Socarraz H, Saunders
JK, Richard MT. Chronic cerebrovascular
insufficiency induces dementia-like deficits in aged
rats. Brain Res. 1992;582(2):186-95.
46. 織田敏次. The liver. 東京: 同文書院. 1987:
243.
47. 織田敏次. 肝臟の 診斷學. 東京: 中外醫學士.
1987:79-87
48. 이훈구. 학습심리학. 서울:탐구당. 1990:7.
49. 장동환 등. 심리학입문. 서울:박영사. 1991:
214-67,272-313.
50. 장현갑 등. 심리학. 서울:교육과학사. 1992:
93-7,110-5,241-85.
51. 윤진. 성인·노인심리학. 서울:중앙적성출
판사. 1992:143-4,154-5.
52. 류영수, 최공한. 기억장애에 관한 동서의학
적 비교 연구. 동의신경정신과학회지. 1996;
7(1):155-66.
53. 김정제. 진료요감(하). 서울:동양의학연구
원. 1974:438.
54. 이상인. 본초학. 서울:수서원. 1981:66,101,
115,417.
55. 왕곤. 본초비요. 서울:고문사. 1984:38,109,
210.