

半夏厚朴湯 추출물이 생쥐에 유발된 심리적 스트레스에 미치는 영향

임세현¹, 정현윤², 원호영³, 김형우⁴, 최창원⁵, 정향숙⁶, 김영균², 조수인^{4*}

1: 극동대학교 간호학과, 2: 동의대학교 한의과대학, 3: 원한의원,
4: 부산대학교 한의학전문대학원, 5: 동신대학교 한의과대학,
6: 대구한의대학교 노인복지학과

Effects of Banhahubak-tang Extract on Psychological Stress

Se Hyun Lim¹, Hyun Yun Jeong², Ho Young Won³, Hyung Woo Kim⁴, Chang Won Choi⁵,
Hyang Sook Jeong⁶, Young Gyun Kim², Su In Cho^{4*}

1: Department of Nursing, School of Public Health, Far East University
2: College of Korean Medicine, Dong-Eui University
3: Won Korean Medical Clinic
4: School of Korean Medicine, Pusan National University
5: Department of Korean Medicine, Dongshin University
6: Department of Health and Welfare for the Elderly, Graduate School of Daegu Haany University

ABSTRACT

Objective : Banhahubak-tang is indicated for globus hystericus, marked by a subjective sensation as if something stuffed in the throat, chest distress, cough or vomiting, greasy whitish, taut and smooth pulse. In this study, the effects of Banhahubak-Tang extract (BHTe) were tested for anti-stress action.

Methods : BHTe was extracted by pure water using electronic extractor and then fed to ICR male mice (20±2g) orally with the dose of 100mg/kg/day for five days. Mice were exposed to sociopsychological stress by restraining and seeing foot shock stressed mice for one hour for five days.

Results : BHTe administered group showed a tendency of decreasing of serum corticosterone secretion when compared with control group, and BHTe administration also significantly up-regulated noradrenaline secretions in the dorsal cortex of brain. Lipid peroxidation of the brain tissues of mice were tested by measuring malondialdehyde, but BHTe showed no significant change. The elevated plus-maze test was designed to detect the effect of anxiolytic drugs, and BHTe administered group showed a significant increase of latency time.

Conclusions : These results suggest that BHTe can effectively rid the psychological stress and it's related diseases.

Key words : Banhahubak-tang extract (BHTe), psychological stress, corticosterone, noradrenaline, lipid peroxidation, anti-anxiety effect

서론

스트레스란 개인으로 하여금 적응에의 요구를 강요하고 신체적 또는 심리적 압박 상태를 일으키는 위협인자를 말하는 것으로¹⁾, 심리적 스트레스는 환경으로부터 주어지는 부정적

사건이나 상황에 의한 개인적인 심리적 부담으로 정의된다²⁾. 스트레스 반응으로서 가장 중요한 것은 자율신경계, 내분비계, 면역계 등의 생체 조절계의 변화를 수반하는 것으로³⁻⁴⁾, 이와 같은 스트레스가 누적되면 신경이 예민해져 걱정과 불안, 초조, 긴장 등의 현상으로 신경쇠약과 우울, 의욕상실

*교신저자 : 조수인, 경상남도 양산시 물금읍 범어리, 부산대학교 한의학전문대학원 약물화학부 626-870
· Tel : 051-510-8457, · FAX : 051-510-8420, · E-mail : sicho@pusan.ac.kr
· 접수 : 2012년 6월 10일 · 수정 : 2012년 6월 24일 · 채택 : 2012년 6월 26일

등의 징후가 나타나고 정서 상태의 불안정과 비탄 및 증오감을 갖게 된다⁵⁾. 나아가 심리적으로 불안정한 상태로 인해 조급성, 긴장, 권태감 등의 심리적 증후가 발생하거나 식욕부진, 공격적 행동, 약물중독 등의 행동적 증상을 유발할 수도 있다^{1, 6-7)}.

한의학적으로 볼 때 이들은 질병을 일으키는 요인으로써 내부에서 氣의 변조를 야기하고 질병을 일으키는 기초가 되고, 신체에 대하여 병적 요인을 제공하여 여러 질환을 유발하는 것으로 이해할 수 있는데⁸⁻⁹⁾, 모두 七情의 변화에 의해 나타날 수 있는 氣虛, 氣鬱, 氣逆 등과 관계가 있는 것으로 인식하고 있다¹⁰⁻¹¹⁾.

한의학에서는 스트레스를 氣의 비정상적인 변화로 인식하고 한약재 투여에 따른 항스트레스 효과에 대한 연구가 활발히 진행되고 있는데, 신체적 스트레스에 대해 보혈안신탕¹²⁾ 등의 복합 처방의 투여로부터 산조인¹³⁾과 같은 단일 약재의 투여로 인한 효과에 대한 연구 보고는 있으나, 심리적 스트레스에 대해서는 遠志¹⁴⁾, 半夏¹⁵⁾, 石菖蒲¹⁶⁾ 등 단일 약재에 대한 연구 보고는 많으나 임상에서 주로 사용되는 복합 방제에 대한 연구 보고는 아직 부족한 실정이다.

본 연구에 사용된 半夏厚朴湯은 金匱要略¹⁷⁾에 부인의 梅核氣 등과 같은 증상을 치료한다고 처음 수록된 이후 七情에 의한 氣鬱, 氣逆 등에 많이 활용되고 있는 처방으로 항암 및 면역조절작용에 관한 연구 등은 다수 있으나 심리적 스트레스에 미치는 효과에 관한 연구는 보고되지 않고 있다.

이에 저자는 半夏厚朴湯이 심리적 스트레스에 미치는 영향을 확인하기 위해 스트레스 부하 장치에서 일정 시간 동안 스트레스를 유발한 후 스트레스와 관련 있는 지표인 혈청 중 corticosterone, 뇌 조직 내의 noradrenaline, 뇌 조직 내 지질 과산화물, elevated plus-maze로 야기한 스트레스에 대한 항불안 효과를 측정하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 동물

동물은 체중 $20 \pm 2g$ 의 ICR계 수컷 생쥐를 대한실험동물(대한실험동물, 한국)에서 구입하여 본 대학 동물사육실에서 고형사료(삼양사료, 한국)와 물을 충분히 공급하면서 2주일 이상 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다.

2) 처방 및 약재

본 실험에서 사용한 半夏厚朴湯은 金匱要略¹⁷⁾에 수록된 내용에 준하여 환산된 용량을 사용하였으며, 본 실험에 사용된 약재는 동신대학교 부속광주한방병원 약제과에서 구입한 것을 정선하여 사용하였다. 한 첩의 분량은 다음과 같다 (Table 1).

Table 1. Composition of Banhabubak-tang

韓藥名 (Herbal Name)	生藥名 (Scientific Name)	重量 (Weight, g)
半夏	Pinelliae Rhizoma	12
厚朴	Magnoliae Cortex	9

茯苓	Poria	12
蘇葉	Perilla Herba	6
生薑	Zingiberis Rhizoma Crudus	9
Total Amount		48

2. 방법

1) 약재 추출물의 調製

半夏厚朴湯 2 첩 분량인 96 g을 증류수 1,500 mL과 함께 전기 약탕기 (DWP-1800T, 대웅, 한국)로 100℃에서 2 시간 전탕한 후 추출액을 부직포를 이용하여 찌꺼기를 제거한 후 동결 건조기 (SFDSM06, 삼원, 한국)를 이용하여 5.1 g의 건조 추출물을 얻었다. 이를 냉동실에 신선하게 보관하였다가 실험 직전에 필요한 농도로 증류수에 녹여 시료로 사용하였다.

2) 실험동물의 분류 및 약물 투여

실험동물을 신체적 스트레스군, 대조군 및 실험군의 3 개 그룹으로 나누어 신체적 스트레스군은 전기적 충격을 부하하였고, 대조군은 신체적 스트레스군을 옆에서 지켜보는 것으로써 정신적 스트레스를 부하한 후 증류수를 투여하였고, 실험군에는 정신적 스트레스를 부하한 후 半夏厚朴湯 추출물을 100 mg/kg로 투여하였다. 투여 시기와 방법은 각각 1일 1 회 5 일간 스트레스 부하 30 분 전에 경구 투여하였다.

3) 스트레스 부하 장치 및 실험

스트레스 부하 실험은 Ogawa 등¹⁸⁾이 개발한 것을 Shibasaki 등¹⁹⁾이 보완하여 개발한 심리적 스트레스 부하 장치를 사용하여 Fig. 1과 같이 동물 실험을 통해서도 사람의 일상적인 심리적 스트레스를 대신할 수 있도록 고안 제작된 communication box를 사용하여 ICR mouse를 실험 동물로 하여 사회심리적 스트레스 상태를 유발한 다음 半夏 추출물을 실험군에 투여하여 스트레스의 해소에 어느 정도 영향을 미치는가를 평가하였다.

기타 대체적인 실험 방법은 저자들의 선행 연구¹⁴⁾에 준하여 수행하였는데, Fig. 1에서 보는 바와 같이 심리적 스트레스 부하 장치는 크기가 64×64×40 cm로서 16 개의 작은 방 (16×16 cm)으로 되어 있고, 그 중에서 어둡게 표시된 8개의 방 바닥에 1.3 cm 간격으로 직경 0.5 cm 굵기의 동선을 깔고 foot shock으로 전기적 충격을 부하할 수 있도록 전기 장치에 연결되도록 설계되어 있다. 이들 16 개의 방 사이에는 투명한 플라스틱으로 설치하여 foot shock에 의한 전기적 충격을 방지할 수 있도록 설치했다. 전기적 foot shock은 2.0 mA의 전류를 10 초 동안 진행되며 120 초 간격으로 다시 foot shock이 부하되도록 설계되어 있다. 매일 10 시부터 실험 동물마다 1 시간의 foot shock이 부하된다.

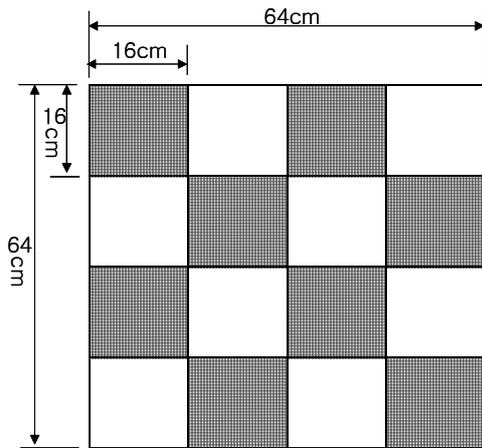


Fig. 1. Scheme of the communication box. Foot shock mice were placed individually in the eight shaded areas (foot shock compartments). Psychological mice were placed in the eight solid areas (nonfoot shock compartment). Foot shocks were delivered in shaded areas.

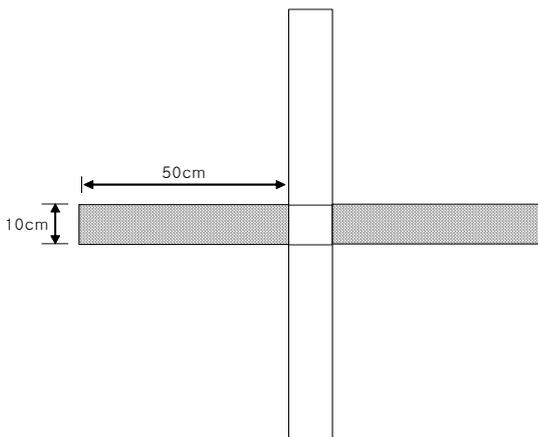


Fig. 2. A bird's eye view of plus-maze. Solid area consisted of two opposite open arms, and shaded area crossed with two enclosed arms with 40cm high walls. The arms were connected with a central square (10×10cm) to give the apparatus a plus sign appearance.

4) 스트레스 해소 효과 측정

(1) 혈청 중 코티코스테론 함량 측정

생쥐를 ether로 가볍게 마취시키고 3 ml 용량의 일회용 주사기 (삼우, 한국)로 혈액을 복부 대정맥으로부터 1.0 ml 취하여 실온에 30 분 방치한 후 냉장원심분리기 (VS6000CFN, Vision, 한국)로 1,300×g로 20 분간 원심분리시켜 상층의 혈청을 얻었다. 혈청 중 코티코스테론 함량은 Zenker 등의 방법²⁰⁾에 준해 측정하였다. 즉 혈청 0.3 ml에 증류수 0.7 ml를 넣어 혼합하고, chloroform 10 ml로 진탕하여 코티코스테론을 추출한 다음 800×g에서 5 분간 원심분리하고 상층액을 분리 제거한 후, 0.1N-NaOH 용액 1 ml을 가하고 진탕하여 2 회 이상 세척한다. 원심분리하여 상층액을 제거하고 세척한 chloroform 층 9 ml를 취하여 3 ml의 형광시약 (H₂SO₄ : 50% C₂H₅OH = 2.4 : 1)을 가하고 진탕한 뒤, 800×g에서 5분간 원심분리하고 chloroform층을 제거하고 잔류액을 2 시간 동안 실온에 방치한 다음 형광광도계를 사

용하여 excitation 470 nm, emission 520 nm에서 측정하였다. 검량선은 표준 코티코스테론을 99% 에탄올에 용해시켜 표준 용액으로 사용하였다.

(2) 노르아드레날린의 측정

뇌세포에서 노르아드레날린의 분비는 Kohno의 방법²¹⁾에 따라 측정하였다. 뇌 조직 중 dorsal cortex 쪽을 분리하여 0.1% 메타비스황산나트륨을 포함한 0.2 N 황산 4 ml로 저온에서 마쇄한 다음, 8000×g로 5분간 원심분리한다. 상층액을 2 ml 취한 다음, 0.1% Na₂S₂O₅와 0.05% EDTA를 포함한 0.4 N PCA 3 ml을 첨가한다. 다시 8000×g에서 10분간 원심분리한 후 상층액은 캡튜브에 옮긴 후 실험하기 전까지 -45℃의 냉동고에 저장한다. 노르아드레날린의 분비량 측정을 위한 파이렉스 칼럼(pyrex column : 직경 6 mm, 높이 25 cm)은 유리솜(glass wool)으로 막고 정확히 6 cm의 높이에서 pH 7.5-8.0로 활성화된 알루미나(alumina)로 채운다. 노르아드레날린은 0.05 N PCA 2 ml로써 칼럼을 통해 추출한다. 추출한 후 요오드(iodine) 시약 2 ml을 첨가하여 형광화합물로 전환시킨다. 노르아드레날린의 형광물질은 형광광도계를 사용하여 excitation 380 nm, emission 495 nm에서 측정하였다. 노르아드레날린 표준물질은 100 μg/ml 농도로 준비하여 표준검량선에 의거 노르아드레날린의 분비량(ng/g brain)을 정량하였다.

(3) 뇌 조직 내 지질 과산화물 함량 측정

뇌 조직 내 지질 과산화물은 대사산물인 malondialdehyde (MDA) 함량을 측정함으로써 평가하였는데 Uchiyama 등의 방법²²⁾에 준하여 측정하였다. 간략히 기술하면, 희생된 생쥐의 뇌를 적출하여 130 mM NaCl, 5 mM KCl, 10 mM Tris-HCl(pH 7.4)로 된 냉장 보관 용액을 혈관 내로 주입하여 혈액을 제거한 다음 Stadie-Riggs microtome(Tomas, U.S.A.)을 사용하여 가로 및 세로의 길이는 각각 1cm, 두께는 약 0.3~0.5 mm 되도록 절편을 제작하였다.

제작된 뇌 조직 절편을 1% phosphoric acid 3 ml과 0.6% thiobarbituric acid 용액 1 ml을 첨가하여 끓는 물에서 60 분간 증탕하였다. 1-butanol 4ml을 첨가하여 완전히 섞은 다음 800×g에서 25 분간 원심분리 한 후, 상층액의 흡광도를 534 nm와 510 nm에서 측정하였다. MDA 값은 단백질 1 mg 당 pmoles로 표시하였으며, 단백질 농도는 Bradford의 방법²³⁾으로 측정하였다.

(4) 항불안 효과 측정

항불안 효과는 생쥐를 이용하여 elevated plus-maze (Fig. 2)에서 측정하였는데, 일반적 사항은 저자들의 선행 연구 방법¹⁵⁾에 준하여 수행하였다. 즉, 半夏厚朴湯 추출물을 100 mg/kg body weight/day 용량으로 5 일 동안 경구 투여하였으며, 최종 약물 투여는 실험 시작 1시간 전에 투여가 종료되도록 하였다. 대조군은 음용수를 경구투여 하였으며 각 군은 10 마리 내외로 하였다.

약물 투여가 종료된 후 항불안 효과의 측정은 합판으로 제작된 elevated plus-maze를 이용하였다. 이 장치는 바닥에서 50 cm 높이에 설치된 십자형 미로로서, 길이 50 cm 폭 10 cm의 4개의 통로 가운데 마주보는 2 개는 개방되어 있고,

크기가 동일한 다른 2 개의 통로는 높이 40 cm의 벽으로 둘러싸여 있다. 중심 platform은 가로 10 cm 및 세로 10 cm로 하였다. 실험을 시작할 때 생쥐는 maze의 open arm에 머리를 밖으로 향하게 놓은 다음 maze를 자유롭게 탐색하도록 하였다. 행동은 5 분간 관찰하였으며, 생쥐가 open arm과 closed arm에 머문 시간, 각 arm의 출입 횟수 및 총 이동거리 등을 측정하였다.

5) 통계 처리

실험 자료에 대한 통계적 분석은 통계 패키지인 SPSS (Ver. 12)를 이용하였다. 실험 성적은 평균±표준오차 (mean±SE)로 나타내었으며, 실험군 간 평균의 차이를 검정할 때에는 student's t-test로 검정하여 p-값이 0.05 미만일 때 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 혈청 중 corticosterone 함량 측정

혈청 중 corticosterone 함량을 측정한 결과 (Fig. 3) 정상군에서의 수치가 168.8±16.3 ng/ml인데 비해 심리적 스트레스를 받은 대조군에서는 383.0±50.9 ng/ml로 유의하게 증가하였으며, 실험군에서는 253.2±15.1 ng/ml로 나타나 대조군에 비해 다시 유의하게 감소하였다. 신체적 스트레스를 받은 스트레스 대조군에서의 경우 649.7±18.6 ng/ml 이었다.

2. 뇌 조직 내 noradrenaline 함량

뇌 조직 내 noradrenaline 함량을 측정한 결과 (Fig. 4) 정상군에서 209.2±12.6 µg/g brain 인데 비해 심리적 스트레스를 받은 대조군에서는 125.7±10.6 µg/g brain으로 유의하게 감소하였으며, 실험군에서는 182.5±6.0 µg/g brain으로 나타나 대조군에 비해 수치가 유의하게 증가하였다. 신체적 스트레스를 받은 스트레스 대조군에서의 결과는 71.8±6.6 µg/g brain이었다.

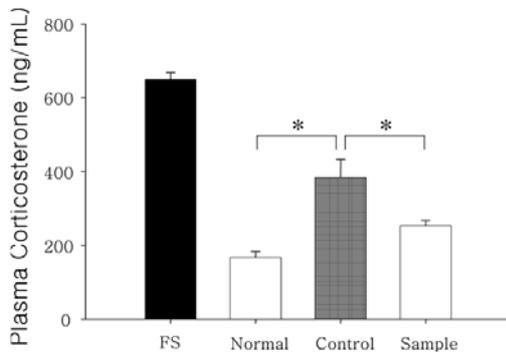


Fig. 3. Effect of BHTe on corticosterone level of ICR-mice for 5 days. Normal, normal group. FS, foot shock stress group. Normal, naive group. Control, psychological stress group. Sample, psychological stress group, and were administered BHTe containing 100 mg/kg/day. *, significantly different when compared (p<0.05).

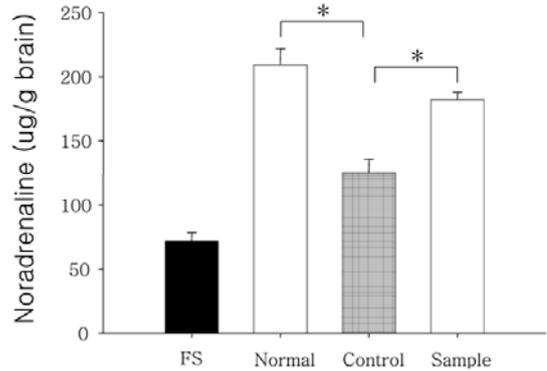


Fig. 4. Effect of BHTe on noradrenaline level in brain dorsal cortex area of ICR-mice for 5 days. FS, foot shock stress group. Normal, naive group. Control, psychological stress group. Sample, psychological stress group, and were administered BHTe containing 100 mg/kg/day. *, significantly different when compared (p<0.05).

3. 뇌 조직 내 지질 과산화물

뇌 조직 내 지질 과산화물 함량을 측정한 결과 (Fig. 5) 정상군에서는 2.25±0.20 nmole MDA/mg protein인데 비해, 심리적 스트레스를 받은 대조군에서는 3.70±0.21 nmole MDA/mg protein으로 정상군에 비해 유의하게 증가되었으며, 실험군에서는 3.20±0.31 nmole MDA/mg protein으로 대조군과의 유의성은 나타나지 않았다. 신체적 스트레스를 받은 스트레스 대조군에서의 결과는 5.95±0.36 nmole MDA/mg protein이었다.

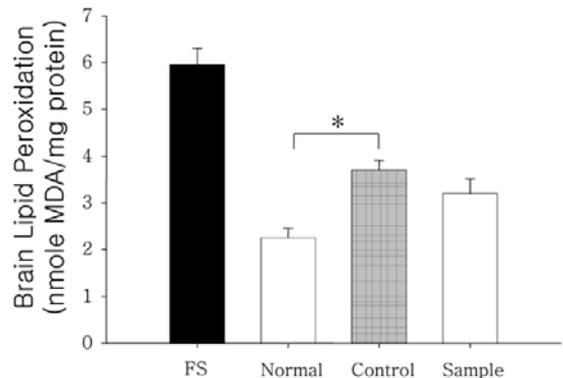


Fig. 5. Effect of BHTe on lipid peroxidation in the brain tissues of ICR-mice for 5 days. FS, foot shock stress group. Normal, naive group. Control, psychological stress group. Sample, psychological stress group, and were administered BHTe containing 100 mg/kg/day.

4. 항불안 효과

Elevated plus-maze를 이용한 半夏厚朴湯 추출물의 항불안 효과를 관찰한 결과 (Fig. 6) open arm에서 머무는 시간이 정상군에서는 136.0±5.1초 인데 비해, 심리적 스트레스를 받은 대조군에서는 61.3±7.0초로 유의하게 증가하였으며, 실험군에서는 106.3±6.5초로 대조군에 비해 유의하게 감소하였다. 신체적 스트레스를 받은 스트레스 대조군에서의 결과는 73.3±3.8초였다.

또, open arm과 closed arm 사이의 이동 횟수를 5 분 동안 측정한 결과 (Fig. 7) 정상군에서 9.3±1.2회인데 비해, 심리적 스트레스 대조군에서는 10.7±1.5회, 실험군에서는 11.0±1.7회로 나타나 각 군 간의 차이가 나타나지 않았다. 신체적 스트레스를 받은 스트레스 대조군에서의 결과는 11.7±1.2회였다.

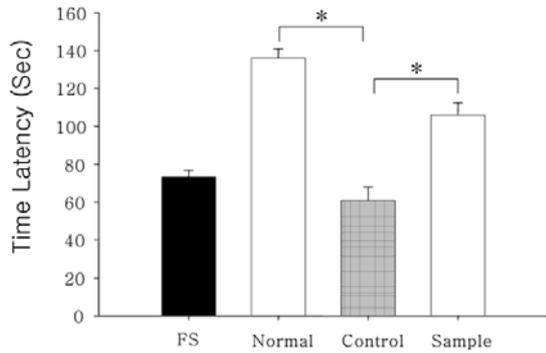


Fig. 6. Effects of BHTe on the psychological stress on the time spent in open arms of the elevated plus-maze test in mouse. Values represent mean±SE of six mice per group. FS, foot shock stress group. Normal, naive group. Control, psychological stress group. Sample, psychological stress group, and were administered BHTe containing 100 mg/kg/day. *, significantly different when compared (p<0.05).

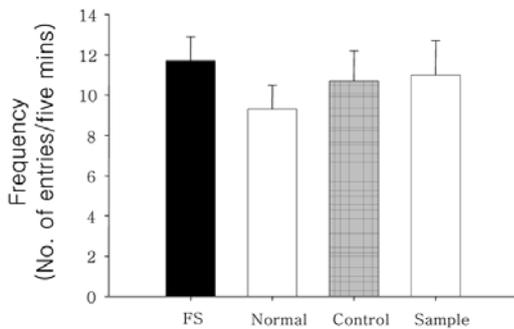


Fig. 7. Effects of BHTe on the psychological stress on the number of arm entries into the closed arms of the elevated plus-maze test in mouse. Values represent mean±SE of six mice per group. FS, foot shock stress group. Normal, naive group. Control, psychological stress group. Sample, psychological stress group, and were administered BHTe containing 100 mg/kg/day.

고찰

우리는 일상 생활 속에서 물리적, 화학적, 정신적 스트레스에 노출되어 있으며 여러 질병의 발생이 이와 관련되어 있는데, 국내 의학계의 보고에 의하면 위궤양 및 이와 관련된 성인병의 70%가 스트레스에 의해 발생하고 있으며²⁴⁾, 미국에서는 질병의 70-90% 정도가 스트레스와 관련된 것이라고 추정하고 있다²⁵⁻²⁶⁾. 이러한 스트레스는 외부의 위협에 대한 인체의 반응, 자아 위협에 대한 반응, 환경적 요구와 유기체의 반응 능력간의 불균형, 그리고 자원의 위협이나 손실 등을 야기시킬 수 있는 위협인자로 설명할 수 있는데, 질병은 외부로부터

터의 위협이 반응 능력의 수준을 넘어서거나 혹은 일정하게 유지하고 있는 각 개인들의 자원에 위협을 가하게 됨으로써 발생하게 된다. 또 최근에는 심리적이면서도 또한 상황적 맥락에 의해 영향을 받기 때문에 사회적인 속성을 띠는 인간의 갈등 상태를 표현해 주는 개념으로 인식되기도 한다.

스트레스에 관한 연구는 항상성 (homeostasis)의 개념을 제창했던 Cannon²⁷⁾ 이후 Selye²⁸⁾의 '스트레스 학설 (stress theory)'이 출발점이 되며 그 후 Selye는 스트레스를 요구에 대한 생체의 불특정 반응이라고 정의하였으며²⁹⁾, 불특정이라는 용어에 대해서는 상이한 스트레스를 주는 자극들에 의해서 일어날 수 있는 동일한 형태의 반응들을 의미하는 것으로 사용하였다. 이후 스트레스에 대해 Holmes와 Rahe는 사회학적 관점³⁰⁾, Lazarus의 심리학적 관점³¹⁻³²⁾에서 접근하는 등 연구의 범위가 점차 다양하게 전개되고 있는데, 최근에는 신체적, 심리적, 영적 차원 모두를 포함하는 것으로까지 확대 발전하고 있다³³⁻³⁴⁾. 이 가운데 사회적 또는 심리적 상황은 인식의 평가와 위협의 판단을 통해 스트레스 요인이 되기도 하는데³⁵⁾, 사회심리적 환경으로부터 주어지는 부정적인 생활사건으로서 개인이 그러한 사건에 대처하기 위해 심리적인 부담을 갖게 되는 환경을 사회심리적 스트레스라 정의하고 있다²⁾.

또한 스트레스는 여러 신체 기관에 영향을 미치지만 특히 자율신경계, 내분비계, 면역계 등의 여러 기능 장애를 일으키는데, 뇌의 시상과 시상하부에 영향을 주어 내분비계와 자율신경계를 활성화시키게 되고 부신피질을 자극하여 corticosteroid 중 하나인 corticosterone의 분비를 촉진하거나 뇌의 noradrenaline의 분비를 감소시켜 스트레스 상황에서 불안이나 공포를 수반하는 怒恐喜悲 등의 감정의 격동을 일으키기 쉽게 된다³⁻⁴⁾. 또한 각종 면역기능을 감소시키고 신체적 질병에 대한 감수성을 증대시킬 수 있는데, 이는 활성산소의 공격에 의한 지질 과산화 반응으로 지질 과산화물이 생성되거나 과산화물의 증가로 인한 것으로 연구 보고되고 있다^{4,36)}.

한의학에서는 스트레스에 대하여 黃帝內經 靈樞 口問篇³⁷⁾에서 “夫百病之始生也, 皆生於風雨寒冷, 陰陽喜怒, 飲食起居, 大驚卒恐則 氣血分離”라 하여 스트레스 인자로 氣候, 情動, 飲食, 起居 등을 제시하였고, 宋代의 陳은 三因方³⁸⁾에서 질병 발생의 인자로서 六淫邪氣의 침습을 外因으로, 情志에 손상된 것을 內因으로, 飲食勞倦, 跌仆金刀 및 蟲獸에 상한 것 등을 不內外因으로 크게 세가지 범주로 분류하였다.

이처럼 黃帝內經을 비롯한 역대 문헌에서는 정신적 스트레스를 보면 七情에 의한 손상이 五臟의 손상 등과 같이 구체적 臟腑의 기능에 이상을 가져와 결과적으로 육체적인 병적 상태를 조성하는 것으로 보는 등 한의학에서는 감정이나 외부 환경의 변화가 자극 인자로 작용하는 것을 스트레스라 인식하였고, 특히 七情傷에 의해 발생하는 氣의 변조를 심리적 스트레스라고 인식하였다는 것을 알 수 있다. 또, 이러한 자극 요인들이 신체에 正氣와 邪氣의 상호관계에 영향을 미치게 되고 그 결과 병적 요인이 발생하여 여러 질환이 발생한다고 보았다³⁹⁾.

이처럼 외부로부터의 반복적인 자극으로 인해 인체 恒常性의 이상이든 아니면 氣의 변화에 의한 것이든지 결과적으로 스트레스로 인한 질병 발생 측면에서는 서양의학과 한의학 모

두 유사한 기록을 보이고 있다.

스트레스를 氣의 변화로 인식하고 있는 한의학계에서도 항스트레스 효과를 가진 약물에 대한 연구가 활발히 진행되고 있는데, 신체적 스트레스에 대해 한의약 처방 또는 단일 약재를 투여하여¹²⁻¹³⁾ 노나 혈중의 catecholamine 또는 혈중 cortisol 함량을 측정하여 유의한 효과가 있다는 연구 결과들은 일부 보고되었으나, 심리적 스트레스에 대한 연구는 단일 약재를 재료로 한 결과¹⁴⁻¹⁶⁾만 보고되었을 뿐 처방을 재료로 한 연구 결과의 보고는 아직 미미한 실정이다.

金匱要略¹⁷⁾의 半夏厚朴湯은 半夏와 厚朴을 主藥으로 하고 그 외에 茯苓, 生薑, 蘇葉으로 구성된 처방으로, 化痰散結 및 和胃降逆의 작용을 나타내는 半夏와 行氣開鬱 및 下氣除滿의 효능을 가진 厚朴이 주된 작용을 하며, 寬胸 및 氣鬱을 宣通하는 효능을 가진 蘇葉, 半夏의 化痰 작용을 도와주는 茯苓, 그리고 半夏의 和中止嘔 작용을 도와주는 生薑이 함께 배합되어, 전체적으로는 情志不暢에 의한 痰氣鬱結證을 해소할 수 있는 처방으로 알려져 왔다⁴⁰⁻⁴¹⁾.

위에서와 같이 서양의학과 한의학 모두 감정과 정신적인 여러 변화들이 결과적으로 육체의 질병을 야기시킬 수 있다고 보았으므로, 본 연구에서는 한의학에서의 병인인 氣鬱이나 氣逆에 대해 行氣散結 및 降逆化痰하는 처방을 활용하여 스트레스로 인한 직접적인 생체의 병리적 변화를 관찰하는 것이 의미 있는 일이라고 생각되어, 생쥐에 심리적 스트레스 부하 장치를 이용하여 인위적인 심리적 스트레스를 유발하여 그 결과를 살펴보았다.

Corticosterone은 부신피질에서 분비되는 스테로이드 호르몬으로 스트레스 자극에 의하여 분비가 증가된다. 주로 혈청 중의 corticosterone이 스트레스 자극에 의해 분비가 증가되는 것으로 알려져 있다. 혈청 중의 corticosterone을 측정할 결과 신체적 스트레스를 받은 경우는 심리적 스트레스를 받은 경우보다 약 170% 정도 높은 혈중 수치를 보였으며, 이에 비해 실험군에서는 심리적 스트레스를 받은 대조군에 비해 유의하게 수치가 감소된 것을 알 수 있다 (Fig. 3). 위와 같은 혈중 corticosterone 함량 측정을 통해 신체적 스트레스가 심리적 스트레스보다 더 심한 스트레스 반응을 일으키며, 半夏厚朴湯 추출물이 심리적 스트레스의 완화 효과가 있음을 확인하였다.

사람이 스트레스를 받으면 신경전달물질이나 일부 호르몬의 분비에 이상을 가져오는 것으로 알려져 있으며, monoamine의 함량에 변화가 나타나는 것으로 보고되어 있는데, 이런 monoamine은 스트레스의 종류와 작용 부위에 따라 변화의 양상에 차이가 있으며, 이 가운데 noradrenaline이란 호르몬의 분비는 uncontrolled stressor로 인해서 또는 대뇌의 frontal cortex, dorsal cortex, hypothalamus 등에서 억제되는 것으로 보고되고 있다^{28,35)}. Noradrenaline의 분비량에 미치는 半夏厚朴湯 추출물의 영향을 분석한 결과 Fig. 4에 나타난 바와 같이 신체적 스트레스를 받은 대조군의 경우 심리적 스트레스 부하 그룹에 비해 함량이 아주 적은 것을 알 수 있으며, 심리적 스트레스를 받은 대조군이 실험군에서보다 낮게 나타났다. 이는 신체적 스트레스가 정신적 자극에 의한 스트레스보다 훨씬 크게 noradrenaline의 분비에 영향을 미치며 半夏厚朴湯이 심리적 스트레스의 완화 효과가 있음을 실험을 통해 확인할 수 있었

다.

또한 심리적 스트레스 부하로 인해 뇌 조직 내 지질 과산화물 함량이 정상 수치보다 증가하였는데 (Fig. 5) 이러한 결과는 직접적인 화학적 물리적 이외에 심리적 자극으로도 생체 내 기질적인 변화가 야기될 수 있음을 보여준 것이다. 일반적으로 세포막 지질의 과산화는 세포막의 투과성을 변화시키고 물질 이동에 관여하는 단백질들의 기능을 저해하기 때문에 세포 기능 손상의 주요한 원인으로 인정되고 있는 지표 중 하나이다⁴²⁾. 半夏厚朴湯을 투여한 결과 Fig. 5에서 보여지는 바와 같이 대조군의 뇌 조직 내 지질의 과산화물이 정상군에 비해 유의하게 증가하였으나 실험군에서는 대조군에 비해 차이가 관찰되지 않았다. 이는 半夏厚朴湯이 심리적 스트레스로 인한 뇌 조직 내 지질 과산화물의 생성 억제에는 관여하지 않음을 나타낸다.

Elevated plus-maze를 이용한 항불안 효과를 관찰한 결과는 (Fig. 6) open arm에 머무르는 시간은 실험군이 대조군에 비해 유의하게 감소하였으며, open arm과 closed arm 사이의 이동 횟수에는 별 차이가 없었다 (Fig. 7). 이로 볼 때 半夏厚朴湯은 심리적 스트레스로 발생한 불안을 줄이는 효과가 있는 것으로 추정된다.

이상의 결과들을 종합하여 보면 심리적 스트레스가 부하된 5일 동안 半夏厚朴湯 추출물을 함께 투여하면 그 결과로 심리적 스트레스를 효과적으로 해소할 수 있다는 것을 알 수 있으며 아울러 스트레스로 인해 발생하는 여러 병리적인 지표들의 증가도 억제시키는 것을 확인할 수 있었는데 앞으로 半夏厚朴湯의 이러한 작용에 어떠한 기전들이 관여하는지 추가적인 연구가 필요한 것으로 생각된다.

결론

半夏厚朴湯이 심리적 스트레스를 얼마나 해소시킬 수 있는지를 확인하기 위하여 심리적 스트레스를 부하하면서 半夏厚朴湯 추출물을 100 mg/kg로 5일간 투여하면서 스트레스 및 이로 인한 병리적 지표들을 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 혈청 중 corticosterone은 스트레스에 의해 증가되었으며, 半夏厚朴湯 추출물 투여로 감소되었다.
2. 뇌 조직 내 noradrenaline의 함량은 스트레스에 의해 감소되었으며, 半夏厚朴湯 추출물의 투여로 대조군에 비해 실험군에서 유의하게 증가하였다.
3. 뇌 조직 내 지질 과산화물의 함량은 스트레스에 의해 증가되었으며, 半夏厚朴湯 추출물의 투여로 감소의 경향을 보였으나 유의성은 없었다.
4. 半夏厚朴湯 추출물 투여로 Elevated plus-maze에서 open arm에 머무는 시간이 실험군에서 대조군에 비해 유의하게 감소하였다. 그러나 open arm과 closed arm 사이의 이동 횟수에는 변화가 없었다.

이상의 내용으로 미루어 半夏厚朴湯 추출물이 심리적 스트레스의 해소와 이로 인한 각종 질병 발생 억제에 효과가 있음을 알 수 있으므로 스트레스 관련 질환 치료 약물로 효과적으로 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

참고문헌

1. Park YE, Lee DH. A study on Socio-Psychological stress affected with Health Status. *J Kor Soc Health Edu Pro.* 1999 ; 16(1) : 61-82.
2. Kwon SM. *Modern abnormal psychology.* Seoul, Hakji Press, 2003 ; 99.
3. Stone EA. Stress and catecholamines. In A J Friedhoff (ed.), *Cathecholamines and Behavior.* Plenum Press, New York, 1975 ; 2 : 31-72.
4. Korean NeuroPsychiatric Association, *Neuropsychiatry.* Seoul, Hana Medical Press, 1998 : 465-9.
5. Lee GH. *Recent Psychiatry.* Seoul, Hana Medical Press, 1988 ; 498-500.
6. Luthans F. *Organizational Behavior.* 4th Mogrew-Hill, 1985 ; 130.
7. Robbins. *Organizational Behavior, Concept, Controversies and applications.* 3rd edit., Prentice Hall, 1986 ; 385.
8. Kim JW, Kim JH, Whang EW. An understanding of stress from the point of view of Oriental medicine. *J Ori Neuropsychi.* 1993 ; 4(1) : 19-26.
9. Moon JJ, Ahn GS, Choi SH. *Oriental Pathology.* Seoul, Gomoon Press, 1990 : 23-24, 78-79.
10. Whang EW. *Psychosomstic Disorders.* Seoul, Hanglim Press, 1985 ; 18-24, 36-44.
11. Whang EW, Kim JH. *Mental Science in Oriental Medicine.* Seoul, Hyundai Medical Press, 1987 ; 99-109.
12. Kim YS. An experimental study on the effect of Bohyulansin-tang on noise stress. Unpublished doctoral dissertation, Kyunghee University. Seoul, 1986.
13. Lim DS. The Antistress Effects of Semen Zizophi Spinosa Extract. Unpublished master's thesis, Dongshin University. Naju, 2003.
14. Kim KH, Jeong HW, Lee DW, Kim JS, Kim YG, Cho SI. Effects of Radix Polygalae Extract on Sociopsychological Stress. *Kor J Herbology.* 2003 ; 18(1) : 99-108.
15. Kim SY, Lim SH, Cho SI, Chou CW, Kim KO. Effects of Pinelliae Rhizoma Extract on Sociopsychological Stress. *J of Oriental Neuropsychiatry.* 2009 ; 20(3) : 35-47.
16. Cho SI, Kim HW, Jeong YS. Effects of Acorus Graminei Rhizoma Extract on Sociopsychological Stress in Mice. *Kor J Herbology.* 2004 ; 19(4) : 1-7.
17. Zhang ZJ. Chin Kuei Yao Lueh . Seoul, Daesung Press, 1993 ; 66.
18. Ogawa N, Kuwahara K. Psychophysiology of emotion-communication of emotion. *Jpn J Psychosom Med.* 1966 ; 6 : 352-357.
19. Shibasaki T, Imaki T, Hotta M, Ling N, Demura H. Psychological stress increases arousal through brain corticotropin-releasing hormone without significant increase in adrenocorticotropin and catecholamine secretion. *Brain Res.* 1993 ; 618 : 71-75.
20. Zenker N, Bernstein DE. The estimation of small amounts of corticosterone in rat plasma. *J Biol Chem.* 1958 ; 231 : 695-701.
21. Kohno Y, Matsuo K, Tanaka M, Furukawa T, Nagasaki N. Simultaneous determination of noradrenaline and 3-methoxy-4 hydroxy-phenyl ethylene-glycol sulfate in discrete brain regions of the rat. *Anal Biochem.* 1979 ; 97 : 352-358.
22. Uchiyama M, Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissue by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem.* 1987 ; 86 : 271-278.
23. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dry binding. *Anal Biochem.* 1976 ; 72 : 248-254.
24. Byun JH. Activation Plan of Health Education Project for City and County Units. Korea Institute for Health and Social Affairs. 1977 ; 35-57.
25. Schnake M. *Human Relations.* Merrill Publ, 1990 ; 280.
26. Dalton M. *South western Publ.* 1992 ; 408.
27. Cannon W B. 1936, *Bodily changes in pain, hunger, fear and rage,* 2nd ed., Appleton-Century, New York.
28. Selye H. The alarm reaction. *Can Med Assoc J.* 1936 ; 34 : 706-711.
29. Selye H. Forty years of stress research. Principal remaining problems and misconceptions. *Can Med Assoc J.* 1976 ; 115 : 53-6.
30. Holmes TH, Rahe RH. The Social Readjustment rating scale. *Journal of Psychosomatic Research.* 1967 ; 11 : 213-218.
31. Lazarus RS. *Psychological stress and the coping process.* New York, McGrew-Hill, 1996.
32. Lazarus RS, DeLongis A. Psychological stress and coping in aging. *American Psychologist.* 1983 ; 38 : 245-254.
33. Chon KK, Kim KH. A step toward an integrative model of stress and coping; A control theory approach. *Kor J Health Psychol.* 1996 ; 1(1) : 34-65.

34. Korean Psychological Association, Understanding of Modern Psychiatry, Seoul, Scholar Press, 2006 ; 612-622.
35. Yang BH, Study on Stress, Seoul, Hana Press, 1999 ; 29.
36. Kim SH, Neuropsychiatry of Oriental Medicine, Seoul, Hanglim Press, 1978 ; 152-154, 258-264, 277-284.
37. Hong WS, Sophisticated Correction of Huangdi Neijing Lingshu, Seoul, Dongyang Medical Research Press, 1985 : 158-159, 286.
38. Chen Y, Chen Mo Ze San Yin Fang, Vol 2, Taipei, Tailien National Wind Press, 1978 : 6.
39. She YJ, Internal Chinese Medicine, Sichuan, Sichuan Science Technology Press, 1985 ; 141-142.
40. Lee SI, Oriental Prescriptionology, Seoul, Younglim Press, 1999 ; 382.
41. Professors of Herbology in Korea, Herbology, Seoul, Younglim Press, 1992 ; 125-126, 136-137, 291-292, 302-304, 448-449.
42. Choi BK, Jeong SY, Park GS, Cho JH, Free radicals and Diseases, Seoul, Shinil Press, 2004 ; 53-65, 166, 254.