

육미지황탕 투여가 운동 지구력 향상에 미치는 영향

배기상¹ · 박진한^{2*}

1 : 원광대학교 한방체액조절연구센터, 2 : 대구한의대학교 바이오산업융합학부

Effects of Yukmijihwang-tang on Maximal Exercise Performance

Gi Sang Bae¹, Jin Han Park^{2*}

1 : Hanbang body-fluid research center, Wonkwang University, 2 : Division of Bio-technology and Convergence, Daegu Haany University

Yukmijihwang-tang (YM) is a well-known prescription to treat kidney inflammation on Korea. However, the effects of YM on maximal exercise performance (MEP) is not-well investigated. In this study, we aimed to evaluate the effects of YM on MEP using forced swimming test (FST) model. Mice were largely divided into three group: a non-swimming group, saline treated-swimming load test group, and YM treated-swimming load group. Swimming load test groups were re-divided into swimming control group (Control), YM fed group (YM). YM was administrated orally for 2 weeks before FST. After FST, immobility time, oxygen consumption was measured by physiological test, and serum was collected for biochemical analysis. FST induced MEP identified by increased immobility, oxygen consumption, and biochemical factors. Immobility time was significantly reduced by YM treatment compared with control group. Oxygen consumption was also significantly reduced by YM treatment. The increase on lactic acid and lactate dehydrogenase after FST was inhibited by YM treatment. In addition, consumption of energy source (free fatty acid, and triglyceride) and recovery of energy was enhanced by YM treatment after FST. In conclusion, YM inhibited the elevation of immobility time, oxygen consumption, and biochemical factors after FST. YM could be used as a beneficial agents to enhance maximal endurance exercise performance and an effective ergogenic aid in exercise training.

keywords : Yukmijihwang-tang(YM), Maximal exercise performance(MEP), Forced swimming test, Lactic acid

서 론

최근 들어, 많은 매체와 여론은 건강에 관심을 가지고 있으며, 이에 맞춰 많은 사람들은 건강과 미용의 목적으로 운동을 하고 있다. 적당한 운동은 질병의 예방과 스트레스 해소에 탁월한 효과를 가지고 있지만, 과도한 운동은 신체에 무리를 주고, 피로를 유발한다¹⁻⁵. 피로는 복합적인 현상으로서, 정상적인 근육 사용이 어려워 지속적인 운동이 어려운 현상이 일어나는 육체적/정신적 고갈을 통칭한다⁶. 피로가 지속되어 나타나는 만성피로는 심각한 건강문제를 일으킬 수 있기 때문에⁷, 피로의 조절은 현대 사회에서 중요한 문제로 대두되고 있다.

과도한 업무는 인체 내에 과도한 활성 산소종을 생성하고, 이는 신체의 근육 및 장기를 손상하게 한다. 일과 스트레스가 많은 현대 사회에서 과도한 업무를 피하기 어려운 상황에 놓인 현대인들은 신체의 손상 및 피로에 시달릴 수밖에 없는 현실이다. 이를 개선하기 위하여 예전에는 운동선수 등에게만 소비되었던 운동수행 능력 혹은 지구력 증진 식이 보조제가 현대 일반인에게도 필요할 시기가 되었다. 식이보조제로서 자양강장제 및 보양식품 등을 선호

하지만, 높은 가격과 효능 검증이 어려운 이유로 섭취가 어려운 실정이다. 설사 구입하여 섭취한다고 해도, 현재 다수 사용되고 있는 식이보조제는 스테로이드제제로서 다양한 부작용을 일으킨다고 보고되어 있어 꾸준한 사용이 어렵다⁸. 그에 따라 한약 및 천연물을 이용한 피로 개선 방법이 차세대 대안으로 떠오르고 있다^{9,10}.

육미지황탕은 숙지황(熟地黃), 산약(山藥), 산수유(山茱萸), 복령(茯苓), 목단피(牡丹皮), 택사(澤瀉)로 이루어진 처방으로서 신음허(腎陰虛) 및 간신부족(肝腎不足)로 인한 질병을 치료하는데 사용되고 있다¹¹. 현재는 다양한 신장질환에 대한 연구가 있으며^{12,13}, 뇌출혈 개선효과, 뇌신경세포 보호효과 등이 보고되어 있다^{14,15}. 육미지황탕의 다양한 효과에 의하면 운동 및 지구력 개선에 효과가 있을 것으로 추측되지만¹²⁻¹⁵, 육미지황탕을 이용한 운동 지구력 개선 효과는 연구되어 있지 않으며, 그에 대한 과학적 증명이 필요하다.

이에 본 연구에서는 육미지황탕이 운동 지구력에 미치는 영향을 조사하기 위하여, 강제 수영 부하모델을 이용하였으며, 마우스 immobility 시간, 수영 시 산소소모량, 그리고 생화학적 지표를 분석하여 지구력 증강 효과를 조사하였다. 육미지황탕을 투여하여 지구력증강에 있어서 유의성 있는 결과를 얻었기에 다음과 같이 보고

* Corresponding author

Jin Han Park, Division of Bio-technology and Convergence, Daegu Haany University, 285-10, Eobongji-gil, Gyeongsan-si, Gyeongsangbuk-do, Korea

·E-mail : jinhan@dhu.ac.kr ·Tel : +82-53-819-1324

·Received : 2015/11/16 ·Revised : 2015/12/07 ·Accepted : 2015/12/15

© The Korean Society of Oriental Pathology, The Physiological Society of Korean Medicine

pISSN 1738-7698 eISSN 2288-2529 <http://dx.doi.org/10.15188/kjopp.2015.12.29.6.498>

Available online at <http://www.hantopic.com/kjopp/KJOPP.htm>

하는 바이다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 육미지황탕 제조

숙지황, 산약, 산수유, 복령, 목단피, 택사를 (주)음니허브(영천, 대한민국)에서 구입하여 사용하였다. 육미지황탕 추출물을 얻기 위하여 증류수 1ℓ에 육미지황탕 2첩 분량을 넣고 150분 동안 전탕하였다. 전탕액을 여과한 후 동결 건조하여 -80°C 에 보관하여 사용하였다. 실험 시, 3차 증류수에 녹여서 필터한 후 사용하였다 (Table 1). 동결 건조시킨 후 나온 분말 가루는 26 g으로 수율은 25.49%였다.

Table 1. Compositions of Yukmijihwangtang(YM)

Yukmijihwang-tang / DW 1L		
Korean Name	Pharmaceutical Name	용량 (g)
숙지황	Rehmaniae, Rhizoma	28
산약	Dioscoreae, Rhizoma	16
산수유	Corni, Fructus	16
복령	Poria	14
목단피	Moutan Radicis, Cortex	14
택사	Alismatis, Rhizoma	14

2. 방법

1) 실험동물

모든 실험은 경주대학교 동물실험윤리위원회의 승인을 얻어 시행하였으며, 동물 관리 규정을 준수하였다(GJU 2014-11). 실험동물은 오리엔트(성남, 대한민국)에서 분양받아 동물사의 일정한 조건(온도: $20\pm 2^{\circ}\text{C}$, 습도: 40-60%, 명암: 12시간 light/dark cycle) 하에서 2주가량 충분히 적응시켜 사육한 체중 20 ± 5 g ICR계 웅성 생쥐를 사용하였다. 한 번의 실험에서, 일반군 (물을 섭취한 군), 대조군 (물을 섭취한 후 강제수영한 군), 실험군 (육미지황탕을 섭취한 후 강제수영한 군)을 설정하고, 각각 6마리의 생쥐를 실험에 사용하였다. 물 및 육미지황탕 (10 mg/kg)은 동일한 양을 실험동물에게 2주 동안 경구 투여시켰다. 총 3번의 독립적인 실험을 수행하였다.

2) 강제수영시험(Forced swimming test)

강제수영시험의 경우 2주 동안 물을 섭취한 대조군 및 육미지황탕을 섭취한 실험군의 실험동물들을 각각 일주일에 2회 수영적응 훈련을 실시하였다. 2주 동안 음료섭취 실험동물들을 강제수영시험을 하기 16시간 전부터 물만 공급하고 절식시킨 후 강제수영시험에 사용하였다. 아크릴 플라스틱 수조 (70×70×60 cm) 내에 섭씨 $24\sim 26^{\circ}\text{C}$ 되는 물을 약 70% 정도 넣고, Leichtweis 등의 방법¹⁶⁾에 따라 체중의 5%에 해당하는 추를 생쥐의 미근부(꼬리)에 매달아 강제로 수영하게 하였다. 탈진은 마우스가 물속에서 7초간 표면으로 떠오르지 않는 상태로 판단하였다. 생화학적 분석을 위하여 탈진으로 판단된 동물을 즉시 희생시켜 복부 대동맥을 통하여 혈액을 채취하고, 혈청을 분리하여 -70°C 에서 보관하여 두고 사용하였다.

3) Immobility (부동성) 측정

강제 수영을 시키고, immobility를 측정한다. Abdul의 방법¹⁷⁾

기반하여¹⁷⁾, 전형적인 부동(immobility)의 판단은 마우스가 얼굴을 포함한 상체의 일부분만 수면위로 드러낸 채 몸의 균형을 유지하기 위하여 약간의 움직임만을 나타낼 뿐 물위에 떠 있는 상태로 하였다. 모든 실험은 암맹 검사를 통하여 이루어졌으며, 상체가 가라앉을 시, 탈진으로 판단하여 부동시간에서 제외하였다.

4) 산소소모량 측정

기존의 방법¹⁸⁾을 응용하여 O_2/CO_2 analyzer (model RL-600, AlcoSystem Inc., Chiba, Japan)와 switching system (model ANI6-A-S, AlcoSystem Inc., Chiba, Japan)로 산소 소모량 측정하였다.

5) 혈청 생화학적 시험

혈액 중의 젖산(lactic acid), lactate dehydrogenase(LDH), 중성지방(Triglyceride, TG), glucose 및 유리지방산(free fatty acid, FFA)의 농도 측정은 상업용 분석 kit(sigma, MO, USA)를 이용하여 각각 분석하였다.

6) 통계처리

모든 측정값은(평균값±표준오차)로 표시하였고, 각 실험군의 통계학적 분석은 window용 SPSS 15.0을 이용하였다. 행동실험 결과 및 생화학적 분석법에 대한 통계분석은 one-way ANOVA로 분석하였으며, P값이 0.005 혹은 0.05 미만인 것을 통계적으로 유의한 것으로 인정하였다.

결 과

1. 육미지황탕이 강제수영 부하실험에 미치는 영향

강제수영 부하를 통하여 피로를 유발한 경우, Immobility time(부동시간)이 일반마우스에 비하여 크게 증가한다. 이에 대비하여, 육미지황탕(YM)을 2주간 꾸준히 투여한 군에서는 Immobility time이 유의성 있게 감소하였다(** $P<0.05$).

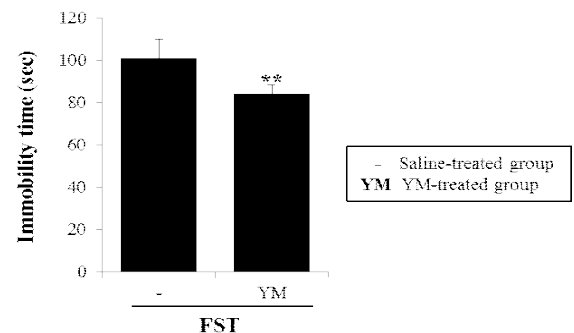


Fig. 1. Effect of Yukmijihwang-tang(YM) in the Forced Swimming Test(FST). Saline(-) or YM(10 mg/kg, YM) was administrated orally for 2 weeks. Then, mice were challenged with FST to examine immobility time. The similar results were obtained from three additional experiments. ** $P<0.05$: significant as compared to FST alone.

2. 육미지황탕이 강제수영 시 산소 소모에 미치는 영향

강제수영 부하를 통하여 신체 과손상이 일어난 경우, 산화적 스트레스가 과도하게 일어나면서, 산소 소모가 늘어나게 된다. 그렇기 때문에 산소소모가 줄어든다면, 신체손상이 감소되고 지속적인 운동이 가능하다. Fig. 2와 같이 강제수영 부하가 걸렸을 때, 산

소 소비가 증가하는 반면, 육미지황탕(YM)을 투여한 군에서는 산소 소모량이 유의성 있게 감소하였다(* $P < 0.005$).

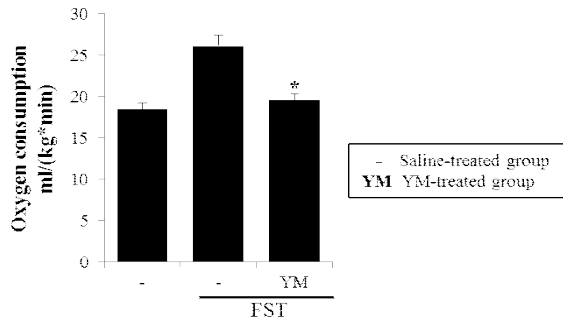


Fig. 2. Effect of Yukmijihwang-tang(YM) on oxygen consumption in the Forced Swimming Test(FST). Saline(-) or YM(10 mg/kg, YM) was administrated orally for 2 weeks. Then, mice were challenged with FST to examine oxygen consumption. The similar results were obtained from three additional experiments. * $P < 0.005$: significant as compared to FST alone.

3. 육미지황탕이 강제수영 시 피로 요소에 미치는 영향

강제수영 부하를 통하여 신체 과손상이 일어나고, 이에 따라 피로가 일어나게 되고, 피로요소인 젖산(Lactic acid)의 혈청농도가 증가하게 된다. 운동 후 체내에 젖산이 쌓여있으면 운동능력의 저하 및 재산성이 극심히 저하되어 젖산의 제거는 지구력 증진에 중요한 지표가 된다¹⁹⁾. 또한, 피로 시 젖산의 형성을 촉매하는 효소인 lactate dehydrogenase(LDH)를 유도하고, LDH의 활성이 증가한다. Fig. 3와 같이 강제수영 부하가 걸렸을 때, 마우스 혈청 내에 젖산과 LDH의 수준이 크게 증가하는 반면, 육미지황탕(YM)을 투여한 군에서는 혈청 내 젖산과 LDH 수준이 유의성 있게 감소하였다(* $P < 0.005$).

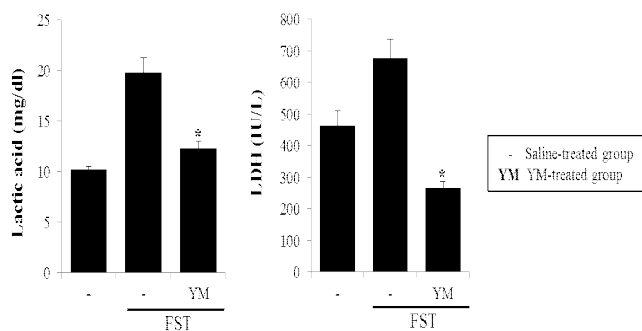


Fig. 3. Effect of Yukmijihwang-tang(YM) on serum Lactic acid and LDH in the Forced Swimming Test(FST). Saline(-) or YM(10 mg/kg, YM) was administrated orally for 2 weeks. Then, mice were challenged with FST to examine lactic acid and lactate dehydrogenase(LDH). The similar results were obtained from three additional experiments. * $P < 0.005$: significant as compared to FST alone.

4. 육미지황탕이 강제수영 시 혈청 중 에너지원에 미치는 영향

운동 초기에는 당질을 이용하지만, 후반에는 당질이 부족하여 유리지방산들의 지방을 이용하여 에너지를 소모하기 때문에 혈청 내 지방산 및 지질 수준은 운동 지구력 유지의 지표가 될 수 있다

¹⁹⁾ Fig. 4와 같이 강제수영 직후, 마우스 혈청 내에 유리지방산(Free fatty acid, FFA)와 Triglyceride의 수준이 크게 증가하는 반면, 육미지황탕(YM)을 투여한 군에서는 혈청 내 유리지방산과 Triglyceride이 유의성 있게 감소하였다. 120분간의 휴식 후에는 육미지황탕을 투여한 군에서는 유리지방산과 Triglyceride의 수준이 증가하였고(* $P < 0.005$, ** $P < 0.05$), 이는 운동 초반에는 지방산 소모를 줄이며, 후반에는 육미지황탕 투여가 지방산을 통한 에너지원 공급을 도와줄 수 있음을 보여준다.

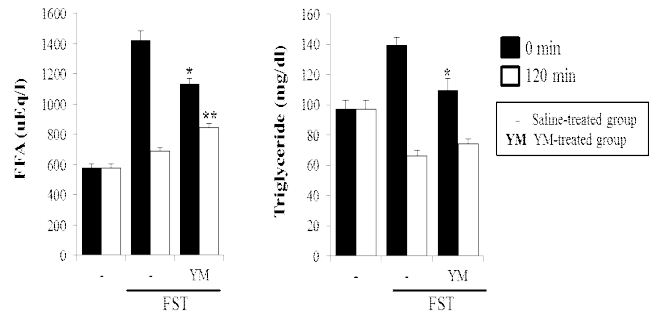


Fig. 4. Effect of Yukmijihwang-tang(YM) on serum energy factors in the Forced Swimming Test(FST). Saline(-) or YM(10 mg/kg, YM) was administrated orally for 2 weeks. Then, mice were challenged with FST to examine free fatty acid(FFA) and triglyceride. The similar results were obtained from three additional experiments. * $P < 0.005$, ** $P < 0.05$: significant as compared to FST alone.

고찰

신체 과손상의 인한 피로는 다양한 장애를 유발하며, 이는 궁극적으로 신경계, 내분비, 면역계 등에 손상을 줄 수 있다. 과도한 업무나 운동에 따른 신체적 피로, 수면부족에 따른 정신적 피로는 삶의 질을 떨어트리는 대표적인 원인이기도 하다^{20,21)}. 특히, 신체적 피로는 에너지원의 고갈로 인하여 젖산이 과도하게 축적되면 만성 피로까지 이르게 되므로, 예방이나 빠른 치료가 필요하다. 젖산은 고강도 운동 중에 충분한 에너지를 내기위하여 생산되며, 근육과 혈액의 pH를 조절하고, 산화적 스트레스와 같은 다양한 손상을 유도한다²²⁾. 강제수영 부하모델은 과도한 신체 손상의 대표적인 동물 모델로서, 인간과 같은 에너지원 고갈, 피로요소 증가 등 유사하게 현상이 나타난다. 사람과 같이 강제수영 후 운동 능력 손실로 인하여 마우스는 immobility time이 크게 증가하게 된다(Fig. 1). 본 연구에서는 육미지황탕의 투여로 인하여, 마우스의 immobility time이 크게 개선되었고, 이는 육미지황탕이 운동 능력 손실 개선에 관여할 수 있음을 보여주는 결과이다.

최근, 과도한 운동 후 신체 손상 혹은 운동 능력 손실에 관한 많은 연구는 그 기전으로 산화적 스트레스에 많은 초점을 두고 있다. 실제로 운동 능력 손실의 정도와 산화적 스트레스 수준은 관련성을 보여준다는 다양한 보고가 있다²³⁾. 또한 항산화 약물이 운동 능력 증진에 관여할 수 있다는 보고도 있어²⁴⁾, 산화적 스트레스 조절이 운동 능력 증진 및 지구력에 주요한 역할을 할 수 있다. 산화적 스트레스는 체내의 과도한 산소 소모를 통하여 일어나고, 이를 통하여 활성산소를 증대시킨다²³⁾. 활성산소는 궁극적으로 DNA손상

을 일으키므로, 과도한 산소 소모는 운동 지구력과 즉결된다고 생각할 수 있다. 본 연구에서는 강제수영으로 후 마우스의 산소 소모량을 측정하여 운동 지구력 개선효과를 조사하였다. Fig. 2에서와 같이 강제수영 후, 마우스의 산소 소모량은 크게 증가하였고 이를 통하여 지구력이 감소함을 알 수 있었다. 하지만 육미지황탕 투여로 인하여 산소 소모량이 감소하였으며, 이를 통하여 운동 지구력이 증가될 수 있음을 판단할 수 있었다.

근육은 지속적인 사용과정 중에서, 근육 내의 에너지원인 ATP가 고갈되고, 근육 피로를 나타내는 물질이 축적되어 근력이 약해지고 운동 능력 손실 및 지구력이 감소하게 된다²⁵⁾. 따라서 지구력 개선 및 근육의 능력을 유지하기 위해서는 근육 내 피로물질 제거가 아주 중요하다. 특히, 혈액 내 젖산(lactic acid)는 고강도 운동시 발생하는 대표적인 피로물질로서, 빠른 제거는 피로를 제거하거나 완화하는데 중요하다는 보고가 있다²⁶⁾. 본 연구에서는 젖산 및 LDH의 생성이 과도한 운동 시 크게 증가하였고, 육미지황탕 투여로 인하여 젖산 및 LDH 생성이 억제됨을 확인할 수 있었다 (Fig. 3). 이는 육미지황탕이 근육 내 피로요소를 제거하여 운동 지구력 개선에 기여할 수 있음을 판단할 수 있었다.

에너지원 저장과 공급은 운동 지구력에 있어서 중요한 요소이다. 에너지원 없이 운동을 할 경우, 신체적 피로가 가중되어 운동 지구력이 크게 감소한다²⁷⁾. 대표적인 에너지원은 지방과 탄수화물이다. 고로 에너지원이 한정적인 경우, 피로개선제는 체내 지방에 축적된 중성지방을 지방산으로 전환시켜 혈액에 유입시키고, 이로 인하여 에너지 생성이 가능하게 하여야 한다. 즉, 운동 직후에는 유리지방산 및 중성지방의 혈청 내 수준이 높을수록 에너지원의 고갈을 의미하게 되고, 회복시간 후에는 회복을 위하여 혈청 내 수준이 높아야 피로개선에 좋다고 볼 수 있다. 본 연구에서는 육미지황탕이 강제 수영 직후에는, 혈청 내 유리지방산 및 중성지방의 수준이 감소되었고 이는 육미지황탕이 적은 에너지 소모로 강제수영을 할 수 있게 하였다는 걸 보여주었고, 120분간의 회복시간 후에는 강제수영 부하군에 비하여 혈청 내 유리지방산 및 중성지방의 수준이 높게 형성되어, 지속적인 추가운동을 위한 에너지원 생성이 될 수 있음을 볼 수 있었다(Fig. 4). 그러므로 육미지황탕이 에너지원 저장과 공급에 있어서 유익한 기능이 있으며, 이는 운동 지구력 증진에 기여할 수 있음을 판단할 수 있었다.

김²⁸⁾의 보고에 따르면 가미육미지황탕 또한 운동 후 피로개선에 관여할 수 있음을 보고한 바 있다. 김²⁸⁾의 연구에서는 33가지 한약이 혼합된 가미육미지황탕 투여가 강제수영 인한 부동시간을 약 20%정도 감소됨을 보여주었다. 이는 본 연구의 6가지 약물로 구성된 원방 육미지황탕과 똑같은 농도에서 그 효과가 유사하다. 하지만 글루코스를 제외한 다양한 생화학적 지표를 전혀 개선하지 못한 김²⁸⁾의 연구와 달리, 원방 육미지황탕은 다양한 생화학적 지표를 모두 억제하였다. 본 연구에서는 그 지표 외에도, 산소소모량 및 젖산 수준 등 더 다양한 지표를 조사하여 6가지 약물로 구성된 원방으로도 충분히 지구력 향상에 뛰어난 효과가 있음을 보여주었다. 이 논문은 상대적으로 적은 양의 한약으로 동등한 혹은 뛰어난 효과를 내었다는 측면에서 경제적 장점 및 추후 성분 분석에 있어서 편리성 등의 의의가 있는 보고라고 판단된다. 약 50여 마리의

마우스로 육미지황탕의 지구력 개선 효과를 단정 지을 수 없지만, 본 결과를 토대로 육미지황탕의 지구력 개선효과에 대한 가능성을 얻었으며, 보다 더 정확한 효과 분석을 위하여 마우스의 다양한 장기로부터 관련 지표를 추가적으로 분석해볼 수 있는 가능성을 제시할 수 있다는 것에 큰 의의가 있다고 판단된다.

결 론

강제수영 부하를 이용한 마우스 운동 지구력 측정모델에서 육미지황탕의 효과를 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

강제수영 모델에서 육미지황탕은 마우스의 immobility time (부동시간)을 감소시켰다.

강제수영 모델에서 육미지황탕은 마우스의 산소 소모량을 감소시켰다.

강제수영 모델에서 육미지황탕은 피로요소를 감소시켰다.

강제수영 모델에서 육미지황탕은 에너지원 소모가 감소되고 회복이 증가하였다.

이상의 결과는 강제수영 모델에서 육미지황탕은 운동 지구력 증진 효과가 있으며, 이는 추후 피로개선 및 근육 손상에 약물 개발에 응용될 수 있음을 시사한다. 추후, 육미지황탕 성분 분석 혹은 추가적인 기전에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

References

1. Bassuk, S.S., Manson, J.E. Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Appl Physiol* 99: 1193-1204, 2005.
2. Roberts, C.K., Barnard, R.J. Effects of exercise and diet on chronic disease. *J Appl Physiol* 98: 3-30, 2005.
3. Jenkins, R.R. Exercise, oxidative stress, and antioxidants. *Int J Sport Nutr* 3: 356-375, 1993.
4. Hyun, K.Y. An association of changed levels of inflammatory markers with hematological factors during one-time aerobic exercise in twenty-aged young men. *J Life Sci* 19: 1658-1665, 2009.
5. Moxnes, J.F., Sandbakk, Ø. The kinetics of lactate production and removal during whole-body exercise. *Theor Biol Med Model* 9: 7, 2012.
6. Mehta, R.K., Agnew, M.J. Influence of mental workload on muscle endurance, fatigue, and recovery during intermittent static work. *Eur J Appl Physiol* 112: 2891-2902, 2012.
7. Grandjean, E.P. Fatigue. *Am Ind Hyg Assoc J* 31: 401-411, 1970.
8. Lee, C.H., Park, D.G., Kim, K.H., Lee, K.W. A study on drug use as a sport-deviation. *J Leis Recre Stu* 21: 161-177, 2001.

9. Saiful, B., Woo, M.H., Lee, H.W., Choi, J.W., Kim, H.S. Effects of Herbal Sports Drinks with Omija, Maesil and Molasses on the Endurance and Energy Metabolites of Experimental Animals. *J life Sci* 19: 219-227, 2009.
10. Yeh, T.S., Chuang, H.L., Huang, W.C., Chen, Y.M., Huanh, C.C., Hsu, M.C. Astragalus membranaceus Improves Exercise Performance and Ameliorates Exercise-Induced Fatigue in Trained Mice. *Molucules* 19: 2793-2807, 2014.
11. 허 준. 동의보감. 서울, 남산당, p 147, 1987
12. Chen, Y., Qu, C., Zhong, H., Xue, Y., Zhou, C., Li, W., Cheng, X. Effects of liuwei dihuang wan and some other TCM drugs on bone biomechanincs and serum 25 (OH)D3 content in rats. *J trad chin med* 14: 298-302, 1994.
13. Jiang, T.L., Yan, S.C., Wang, S.G., Wu, G.L., Feng, G.W., Li, L.F., Li, X.M. Effect of liuwei dihuang decoction on prevention and treatment of tumor. *J trad chin med* 4: 59-68, 1984.
14. Kang, B.J., Cho, D.W. Effects of Yukmijihwangwon in Rat models of intracerebral hemorrhage. *Kor J Ori Med* 7(1):125-134, 2001.
15. Kang, B.J., Hong, S.G., Cho, D.W. Effects of Yukmijihwangwon on hypoxia of neuronal cells. *Kor J Ori Med* 7(1):115-124, 2001.
16. Leichtweis, S.B.C., Leeuwenburgh, D.J., Parmelee, R., Fiebig, L., Ji, L. Rigorous swim training mitochondrial function in post-ischaemic rat heart. *Acta Physiol Scand* 160: 139-148, 1997.
17. Abdul, M., Ariful, B.A., Rashidur. R. Antidepressant-like effects of methanolic extract of Bacopa monniera in mice. *BMC Complement Altern Med* 15: 337-344, 2015.
18. Ishihara, K., Oyaizu, S., Onuki, K., Lim, K., Fushiki, T.J. Chronic (-)-Hydroxycitrate Administration Spares Carbohydrate Utilization and Promotes Lipid Oxidation during Exercise in Mice. *J Nutr* 130: 2990-2995, 2000.
19. Cha, Y.S., Shon, H.S. Exercise and/or high fat diet affect on lipid and carnitine metabolism in rats. *Food Ind Nutr* 5: 37-43, 2000.
20. Kim, K.M., Yu, K.W., Kang, D.H., Suh, H.J. Anti-stress and anti-fatigue effect of fermented rice bran. *Phytother Res* 16: 700-702, 2002.
21. Suh, S.H., Paik, I.Y., Jacobs, K. Regulation of blood glucose homeostasis during prolonged exercise. *Mol Cells* 23: 272-279, 2007.
22. Tang, W., Zhang, Y., Gao, J., Ding, X., Gao, S. The anti-fatigue effect of 20(R)-ginsenoside Rg3 in mice by intranasally administration. *Biol Pharm Bull* 31: 2024-2027, 2008.
23. Bilici, M., Efe, H., K roglu, M.A., Uydu, H.A., Bekaroglu, M., Deger, O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *J Affec Disord* 64: 43-51, 2001.
24. Abdalla, D.S., Bechara, E.J. The effect of chlorpromazine and Li₂CO₃ on the superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities of rat brain, liver and erythrocytes. *Biochem Mol Biol Int* 34:1085-1090, 1994.
25. Kimura, Y., 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: 447-453, 2004.
26. Cairns, S.P. Lactic acid and exercise performance: Culprit or friend? *Sports Med* 36: 279-291, 2006.
27. Sahlin, K., Tonkonogi, M., S derlund, K. Energy supply and muscle fatigue in humans. *Acta Physiol Scand* 162: 261-266, 1998.
28. Kim, H.H., Park, E.J., Kim, J.Y., Joo J.C. Study on the anti-fatigue and immune enhancing effects of gami-yikmi-jihwang-tang. *Kor J Ori Phy & Path* 18(6):1762-1768, 2004.