

Mild stressed rat을 이용한 數種韓藥의 抗憂鬱效果에 대한 실험적 연구

윤정환 · 신동원¹ · 배현수 · 신민규 · 홍무창*

경희대학교 한의과대학 생리학교실, 1: 퓨리메드(주) 기업부설연구소

Anti-depressant Effect of Herbal Extracts in the Chronic Mild Stressed Rat

Jeong Hwan Yoon, Dong Won Shin¹, Hyun Su Bae, Min Kyu Shin, Moo Chang Hong*

Department of Physiology, College of Oriental Medicine, Kyunghee University, 1: Purimed R&D Institute

This study was performed to investigate the anti-depression effect of herbal extracts (Rehmanniae Radix Preparat, Corni Fructus, Lycii Fructus, Pinelliae Rhizoma, Nelumbinis Semen) in the chronic mild stressed rat. After adaptation period for 2 weeks, each herbal extract was administered to the rats divided 5 groups. For comparison, St. John's wart was administered to another group in the same environment. The chronic mild stress was induced to rats by overnight illumination for 2 days before the forced swimming test. Struggling time, first latency and rest duration were calculated during the forced swimming test to evaluate the anti-depressant effect. The results were as follows: 1. In the result of evaluation of the struggling time, there was no significance in Pinelliae Rhizoma (-1.1%), Corni Fructus (-3.9%), Rehmanniae Radix Preparat (15.2%), Lycii Fructus (4.9%), St. John's wart (25.2%). There was a significant increase only in Nelumbinis Semen (43.9%) ($P=0.0037$). 2. In the result of evaluation of the first latency time, there was no significance in Lycii Fructus (-21.37%), Rehmanniae Radix Preparat (38.4%), Pinelliae Rhizoma (65.5%), Corni Fructus (29.2%), St. John's wart (75.8%). There was a significant increase only in Nelumbinis Semen (90.2%) ($P=0.0116$). 3. In the result of evaluation of the first rest duration, there was no change in St. John's wart, and Decrease was shown in Pinelliae Rhizoma (62.4%), Corni Fructus (31.6%) Rehmanniae Radix Preparat (63.1%), Lycii Fructus (12.4%), Nelumbinis Semen (59.0%), but there was no significance in all. 4. Nelumbinis Semen is considered to have a superior anti-depression effect than the other herbal extracts, and to have a superior anti-depression effect than St. John's wart being used commonly.

Key words : Rehmanniae Radix Preparat, Corni Fructus, Lycii Fructus, Pinelliae Rhizoma, Nelumbinis Semen

서 론

현대의 복잡한 사회 속에서 발생하는 정신적 손상은 과거와는 달리 커다란 심리적 충격이나, 자극에 의해서 나타나기보다는, 일상생활 속에서 일어나는 미약하지만 지속적이고 반복적인 스트레스에 의한 것이 많다. 이러한 스트레스는 환자 스스로도 인식을 못하면서 병원에서조차 이를 간과하기 쉬운 것으로, 약한 자극이 누적되어 개인을 우울증에 시달리게 한다.

전통적으로 한의학에서는 우울증에 대해 '鬱症'의 개념을 사용하고 있는데, 『素問, 刺法論』¹⁾에서는 '抑之鬱發', 『素問, 本病論編』에서는 '久而化鬱, 日久成鬱, 抑之變鬱, 伏之化鬱'이라

하여 급성적이라기 보다는 만성적인 억압으로 말미암아 형성되는 舒暢, 通暢되지 못한 상태로 설명하고 있다. 또한 『靈樞, 本神編』²⁾에서는 그 정신적인 원인으로 말미암아, 氣나 神이 제 기능을 못하여, 결국에는 육체적인 장애로 나타남을 설명하였다. 즉 鬱症이란, 정체되어 시원하게 풀리지 않는 모든 병증의 총칭이라고 할 수 있다. 옛부터 鬱이라 함은 六鬱을 말했는데 氣鬱, 血鬱, 痰鬱, 濕鬱, 食鬱, 熱鬱을 말하는 것이고, 張介賓이 五鬱 즉 肝鬱, 心鬱, 脾鬱, 肺鬱, 腎鬱을 말하였다³⁾. 이러한 개념은 후대로 갈수록 정신적인 개념의 의미가 커져 憂鬱症과의 관련성이 깊어 지는데 明代의 張介賓은 怒鬱, 思鬱, 憂鬱 등의 情志之鬱 이라는 개념을 설정하여 우울증을 鬱症의 범주에 귀결시키면서⁴⁾ 五氣之鬱은 모든 병에 다 있다고 하고, 清代의 林珮琴은 『類證治裁, 鬱症』에서 「무릇 모든 病이 鬱에서 發生하지 않는 바 없다」라고 하여 울증이 다른 질환에 미치는 막대한 영향을 설명하였다. 우울증상은 정신분열병에서도 임상적으로 의의가 있는 하나

* 교신저자 : 홍무창, 서울시 동대문구 회기동 1, 경희대학교 한의과대학
E-mail : hongmc@khu.ac.kr Tel : 02-961-0323
· 접수 : 2002/11/08 · 수정 : 2002/12/16 · 채택 : 2003/01/23

의 증상으로서, Emil Kraepelin이 조발성 치매 (dementia praecox)의 경과 중에 우울증상이 보인다고 기술⁹⁾하였고 Eugen Bleuler도 정신분열병에서 발병 초기에 나타나는 우울증상이 현상학적으로 정신병적 증상에 의해서 가려진다고 하였다⁶⁾. 정신분열병의 우울증상에 대한 연구에서도 우울증상이 입원의 장기화, 사회적 적응의 실패, 높은 자살 위험, 치료 및 재활에 대한 저항, 질병의 예후 등과 관련이 있으므로 임상에서 이에 대한 적절한 평가와 치료가 중요시되었다^{7,8)}. 우울증상은 특히 무감동, 무의욕증, 무쾌감증, 비사회성 등의 정신병적 음성증상과 강한 관련이 있다고 하였다^{9,10)}.

이러한 鬱症의 原因으로 七情에 傷함으로서 五臟의 不和로 인한 것으로, 크게 나누어서 보면 鬱怒가 難伸한 것과 思慮의 不解 및 曲意의 難伸으로 볼 수 있다¹¹⁾. 그러나 이러한 원인으로 나타나는 二次的 病因들을 大分해 볼 때 대개 火, 痰, 또는 血虛, 精損 등을 들 수 있고, 따라서 이에 대한 치료법으로도 清(心)火, 祛痰, 補陰 등을 들 수 있다¹²⁾. 이에 저자는 mild stressed rat을 이용한 韓藥液의 抗憂鬱 效과의 실험에 있어, 補陰시키는 熟地黃, 枸杞子, 山茱萸, 祛痰시키는 半夏, 安心補血시키는 蓮肉을 대상으로 약물 실험을 하였고, 더불어 일반적으로 항우울제로 사용되고 있는 St. John's wort를 같은 조건하에서 실험하여, 韓藥液의 항우울 효과에 대한 비교와 더불어 각 한약물의 效能에 따른 항우울 효과를 비교 실험하였다.

재료 및 방법

1. 동물 및 약재

1) 동물

대한실험동물센터에서 공급되는 생후 85-95일 된 200-250 g Sprague-Dawley 종 수컷 흰쥐를 실험동물로 이용하였다. 2주 동안 실험실내 사육실 조건에 적응하도록 하면서 동시에 핸들링(handling) 절차를 통해 실험자와의 접촉에 익숙해지도록 하였다. 사육실의 온도와 습도는 일정하게 (50 ± 10%; 23 ± 1) 유지되도록 조절하였으며, 조명은 적응기간동안은 12시간 단위로 밝기와 어둠이 반복되도록 하였으나 (07:00-19:00hr), 실험시작 전 48 시간동안 계속해서 밝은 빛을 쬐어주었다. 먹이와 물은 자유롭게 접근하여 섭취할 수 있도록 하였다.

2) 약재

이 실험에서 사용되는 약재는 한국생약협회에서 구입하여 사용하였으며, 약효의 기준으로 삼기 위하여 St. John's wort를 사용하였다 (Table 1).

Table 1. List of Herbs

藥材	생 약 명	분 량
熟地黃	Rehmanniae Radix Preparat	500 g
山茱萸	Corni Fructus	500 g
枸杞子	Lycii Fructus	500 g
半夏	Pinelliae Rhizoma	500 g
蓮子肉	Nelumbinis Semen	500 g
St. John's wort	Hypericum perforatum	500 g

2. 방법

1) 검액의 조제

건조된 약재 500 g을 분쇄기로 분말화하여 70% ethyl alcohol (덕산화학, 서울) 1 l가 담긴 플라스크에 넣고 실온에서 sonicator (Branson co. USA)로 10분간 추출하여 上淸液을 포집하였다. 이를 85%, 100% ethyl alcohol을 이용하여 같은 방법으로 추출한 후 上淸液을 모두 혼합하였다. 거즈로 여과한 濾液을 evaporator (Eyela, Japan)로 농축한 후, lyophilizer (Eyela, Japan)로 凍結乾燥하여 건조추출물을 회수하였으며 회수율은 熟地黃 20%, 山茱萸 42%, 枸杞子 20%, 半夏 4%, 蓮子肉 19%였다.

2) 검액의 투여

2주 동안의 적응기간을 거친 후, 검액은 각 약물의 추출 전용량을 기준으로 1마리당 하루 2.5 g이 투여되도록 하고, 건조추출물을 음용수에 녹여 1 cage (5마리)당 하루 200 ml로 일주일간 섭취하도록 하였다.

3) CMS (Chronic mild stress)

forced swimming test (강제수영)전 48시간동안 실험동물에게 밝은 빛 (300 Lux)을 쬐어줌으로써 stress를 준다.

4) forced swimming test

실험 1일째에 원통모양의 수조 (직경 22 cm - 물의 깊이 30 cm)에 흰쥐를 집어넣고 10분간 강제 수영시켰다. 2일째에 5분간 강제 수영시키는 동안 사지를 버둥거리고 있는 시간을 struggling time으로, 버둥거리다가 최초로 멈추는 시간을 first latency로, 최초로 버둥거림을 멈추고 지속된 시간을 first rest duration으로 측정하였다.

5) 자료분석

실험결과는 평균값으로 표시하였으며 실험군과 대조군간의 지연정도를 비교하는데는 SPSS 8.0 for windows (SPSS Inc., USA)를 이용하여 Student t-test로 처리하였다.

결 과

1. Struggling time의 측정

山茱萸, 枸杞子, 半夏, 熟地黃, 蓮子肉 및 St. John's wort (H. perforatum)를 투여한 후 CMS 처리된 쥐에게 Forced swimming test를 시행하고 struggling time을 측정한 결과는 Fig. 1과 같다.

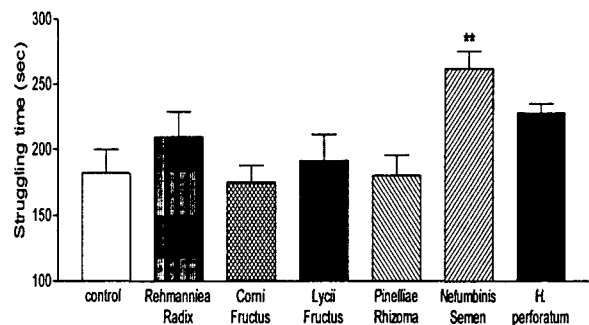


Fig. 1. Struggling time. Error bars indicate S.E.M. **: P<0.01 compared to control group

대조군과 비교하여 볼 때 山茱萸 (-3.9%), 半夏 (-1.1%)에서는 감소를 보였고, 枸杞子 (4.9%), 熟地黄 (15.2%), St. John's wart (25.2%)에서 증가를 보였으나 유의성은 없었으며, 蓮子肉 (43.9%)만이 유의성있게 증가하였다 ($P=0.0037$).

2. First latency의 측정

First latency time을 측정한 결과는 Fig. 2와 같다. 대조군과 비교하여 볼 때 枸杞子 (-21.37%)에서만 감소를 보였고, 山茱萸 (29.2%), 半夏 (65.5%), 熟地黄 (38.4%), St. John's wart (75.8%)에서 증가를 보였으나 유의성은 없었고, 蓮子肉 (90.2%)만이 유의성 있게 증가하였다 ($P=0.0110$).

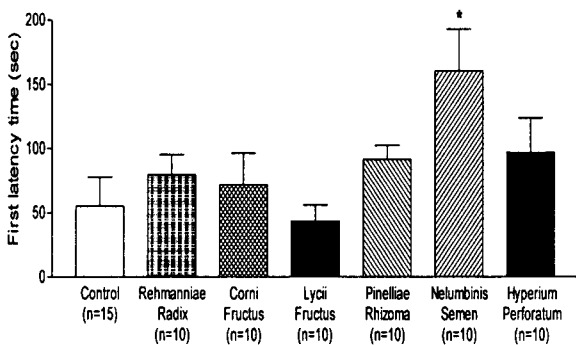


Fig. 2. First latency. Error bars indicate S.E.M. * $P<0.05$ compared to control group

3. First rest duration의 측정

First rest duration을 측정한 결과는 Fig. 3과 같다. 대조군과 비교하여 볼 때 St. John's wart에서는 변화가 없었고, 山茱萸 (-31.6%), 枸杞子 (-12.4%), 半夏 (-62.4%), 熟地黄 (-63.1%), 蓮子肉 (-59.0%)에서 감소하였으나 유의성이 없었다.

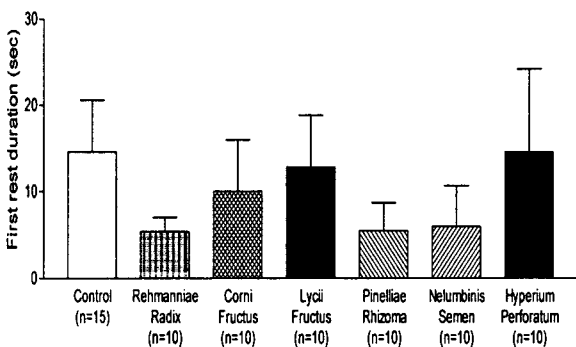


Fig. 3. First rest duration. Error bars indicate S.E.M.

고찰

우울증은 비교적 객관적 상황과는 관계없이 일어나는 정서적 병리현상으로 환자의 모든 생활이 우울한 기분으로 덮여있고¹³⁾, 흥미가 감소하고 무쾌감증¹⁴⁾이 되며, 정신운동의 저하, 열세감, 절망에 사로잡히게 되고, 자살의욕을 느껴 자살기도에 까지

이르는 질병인데, 식욕저하, 불면, 변비, 성욕감퇴 등 다양한 신체적 증상을 보인다¹⁵⁾. 우울증의 치료를 위한 항우울제의 개발 과정에서 다양한 우울증 동물 모델들이 시도되어 왔다¹⁶⁾. 초기에는 Katz와 그의 동료들에 의해 사용된 intense foot-shock, cold water immersion, 48 h food/water deprivation 등과 같은 강한 강도의 자극을 주는 방법이 선호되었으나, 최근에는 약하면서도 지속적이고 만성적인 스트레스를 받는 현대인간의 일상을 더욱 잘 모사할 수 있는 경미한 강도의 반복적인 스트레스를 이용하는 방법이 선호되고 있다¹⁷⁾. 그 중에서도 Willner 등이 제안한 CMS 모델이 신뢰도와 타당도를 갖춘 우수한 우울증 동물모델로서 인정받고 있다^{16,18)}. 여기서 Mild stressed rat이란 만성적이고 약한 자극 (CMS)에 의해 유발된 행위적 변화가 몇 주간의 지속적 투약기간 동안 관찰되어지고 이것이 습관적으로 일어나지 않거나, 그 습관화가 일정한 한도적 범위내에서 일어날 수 있는 경우를 말한다¹⁹⁾. 일반적 실험에서는 overnight illumination, periods of food and/or water deprivation, cage tilt, change of cage mate 등과 같은 다양한 mild stressor가 이용된다¹⁹⁾. 위와 같은 스트레스 절차를 반복하면 흰쥐들은 우울증의 대표적 증상이라고 볼 수 있는 무쾌감증 (anhedonia)에 상응하는 증상으로, 자당 용액 (sucrose solution)의 섭취량에서 상당한 감소를 보이게 된다. 이러한 섭취량의 감소는 아무런 처치를 하지 않을 경우, CMS 절차를 철회하고 난 후에도 수주간 지속되는 것으로 알려져 있다. 다수의 항우울제들은 CMS 처치에 따른 자당섭취량의 감소를 원래 수준으로 회복시켜 주는데 효과가 있는 것으로 밝혀져 있다²⁰⁾. 본 연구에서 사용된 forced swimming test는 항우울 효과의 검증을 위한 다양한 논문에서 사용되었는데^{21,22)}, Willner²²⁾가 제안한 모델로서 Belmaker 등²¹⁾이 같은 방법으로 Inositol의 항우울효과에 대해 실험한 바 있다. 일반적으로는 항우울처리를 받은 경우 swimming activity를 증가시키고, 반대로 immobility를 감소시켰다²²⁾. 평균 immobility time의 감소는 항우울효과가 있다는 반증이 될 수 있는 것이다.

본 실험에서는 Papp.^{23,24)} 등의 자당섭취량 감소와 잠수소호조 건화의 민감성이 저하되었을 때 항우울제로 회복되는 연구와, 이²⁵⁾등이 fluoxetine와 choline 병합투여로 CMS 처치한 후 수동적 회비화합에 미치는 영향을, 조²⁶⁾ 등은 paroxetine의 항우울효과와 기억증진효과를 측정하기 위한 실험 등에 두루 사용된 바 있는, 24시간 광주기 (illumination)로 인한 stress를 이용하여 우울증상을 발현시켰고 그에 대한 한약액의 항우울효과를 forced swimming test를 통하여 연구하였다. 즉 스트레스를 받은 우울증 쥐는 무력감을 나타내게 되고, 본능적인 생존에 대한 욕구가 감소되게 된다. 그러한 쥐는 발이 닿지 않는 수조안에서 버둥거리는 시간 (struggling time)이 감소하게 되고, 포기하는-움직이지 않는-시간 (rest duration)이 증가하게 된다. 반대로 항우울효과가 높은 약물이 투여된 쥐는, 같은 스트레스를 받더라도, 생존에 대한 욕구의 감소가 줄어들어, swimming activity가 증가되고 immobility는 감소되게 되는 것이다. 본 실험의 결과로 나온 연자육의 항우울작용에 대한 우수한 효능은 다음과 같이 풀이할 수 있다.

한의학에서는 鬱症이 憂鬱症과 유사한 증상을 보이는데, 鬱

이란 抑鬱되고 沈鬱한 정신상태로 인해 모든 生理機能이 沈滯되는 현상^{12,27)}으로 七情이 鬱結되어 오며²⁸⁾, 氣血의 鬱滯로도 발생한다²⁹⁾. 임상적 분류는 實證과 虛證으로 나눌 수 있는데 病期가 길어진 虛證에는 不安 不眠 多思 등의 증상으로 心血不足이나 心脾兩虛 등으로 발병한다³⁰⁾. 현대의학의 정신분열병도 여러 원인적 요인들이 복합적으로 작용하여 다양한 징후와 증상을 보이는 이질적인 증후군이다. Andreason 과 Olsen³¹⁾은 양성증상과 음성증상으로 구분하였고 정신분열병에서 양성증상과 음성증상에 병의 경과 중에 「憂鬱症狀」이 동반된다는 의견이 있었다. 이 우울증상은 음성증상과의 관련성에 대해 집중되어 연구되었는데, 우울증상과 음성증상이 유사한 양상을 공유하고 있는 것이다^{10,32)}. 靑代의 葉天士는 그의 저서에서 「鬱은 곧 氣滯인데, 氣滯가 오래되면 化熱되고, 熱이鬱하면 진액이 소모되어, 승강의 機가 失度되어, 초기에는 氣分을 傷하였다가, 오래되면 血分까지 傷한다」고 하여 만성적이고 소모적인 그리고 陰性的인 鬱證에 대해 설명하였다³³⁾. 즉, 위의 정신병학에서의 陽性症狀과 陰性症狀는 한의학에서 말하는 實證과 虛證의 개념과 유사하며, 明代의 張介賓이 失眠에 대해 「모두 眞陰精血이 부족한 것에 속하고, 心血이 耗盡되어 나타난다」⁴⁾고 한 바와 같이 일반적인 개념에서의 우울증상과 본 실험에서 사용된 24시간 illumination은 한의학의 虛證이나, 정신분열증의 陰性症狀와 유사하다고 볼 수 있다. 더구나, forced swimming test 자체도 역시, 陰性的 현상인 Rest duration을 憂鬱症 정도의 측정에 기준을 삼는 것으로, 虛證의 우울증의 개념에 바탕을 둔 것으로 볼 수 있다. 이러한 관점에서 본 실험의 결과를 살펴볼 수 있는데, 즉 祛痰이나 단순한 淸火보다는 補心(腎)하는 개념의 약물이 더욱 효과를 볼 것을 예측할 수 있고, 더구나 본 실험의 24시간 illumination은 失眠과도 관련이 있어, 蓮子肉의 주효능인 淸心安眠의 작용이 적절하게 작용하였다고 볼 수 있다.

熟地黃은 微溫, 甘하여 滋陰補血, 益精填髓하는 효능을 지니고 있고, 山茱萸는 微溫, 酸澁하여 補益肝腎, 澁精固脫의 효능을 가지고 있으며, 枸杞子는 寒, 甘하여 滋腎, 潤肺, 補肝, 明目 등의 효능을 가지고 있다. 半夏는 溫하면서도 辛하여 燥濕化痰, 降逆止嘔, 消痞散結의 효능을 가지고 있다. 蓮子肉은 平, 甘澁하면서 淸心 補心血 養心安神, 淸心除煩, 益腎澁精하는 약물³⁴⁾로써, 단순한 補陰劑인 熟地黃이나 山茱萸, 枸杞子 등에 비해 본 실험의 상황에 적절한 효과를 발휘하는 약물로 그 결과를 이해할 수 있다. 서양에서도 최근에는 생약 추출물의 약효를 인정하고 연구하는 추세에 있으며, 우울증과 관련해서는 주로 St. John's wart (Hypericum perforatum)에 관한 연구가 진행되고 있다³⁵⁻³⁷⁾. Woelk³⁸⁾는 St. John's wart 와 imipramine 의 약효를 비교하여 우울증 치료에 St. John's wart가 imipramine 과 같은 정도의 효과가 있으며, 부작용은 더 적음을 보고하였다. Obach³⁹⁾는 St. John's wart의 extract 가 human cytochrom P450 enzyme activity를 억제하는 가능성이 있음을 보고했고, Yu⁴⁰⁾는 이 약재의 extract 가 mouse 의 hypothalamus 와 hippocampus의 5-HT level을 상승시키는 효과를 관찰했고, 이 약재의 효과가 serotonergic system과 연관이 있다고 추정하였다.

본 실험 결과에서 나온 대로, 蓮子肉 또한 St. John's wart 와 같은 항우울효과를 지닌 것으로 나왔고, 그 효과적인 측면에서는 우세하다고 볼 수 있는 결론이 나왔다. 이는 무척 고무적인 것으로, 한약의 다양한 유용성과 제품화의 발판을 마련했다고 볼 수 있고, 또한 약물 효능별로의 다양한 mild stress의 조건에 따른 변화에 대한 관찰이 지속되어야 할 것으로 생각된다.

결론

Mild stressed rat을 이용한 수중한약의 항우울효과에 대한 실험에서 forced swimming test 동안의 struggling time, first latency, rest duration 등을 측정하여 항우울 효과를 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

山茱萸, 枸杞子, 半夏, 熟地黃, 蓮子肉 및 St. John's wart (H. perforatum)를 투여한 후 CMS 처리된 쥐에게 Forced swimming test를 시행하고 struggling time을 측정한 결과 山茱萸 (-1.1%), 半夏 (-3.9%), 枸杞子 (15.2%), 熟地黃 (4.9%), St. John's wart (25.2%)에서는 유의성은 없었고, 蓮子肉 (43.9%)만이 유의성있게 증가하였다 (P=0.0037). First latency를 측정한 결과, 枸杞子 (-21.37%), 山茱萸 (29.2%), 半夏 (65.5%), 熟地黃 (38.4%), St. John's wart (75.8%)에서 유의성은 없었고, 蓮子肉 (90.2%)만이 유의성 있게 증가하였다 (P=0.0110). First rest duration을 측정한 결과, St. John's wart에서는 변화가 없었고, 山茱萸 (31.6%), 枸杞子 (12.4%), 半夏 (62.4%), 熟地黃 (63.1%), 蓮子肉 (59.0%)에서 감소 나타났으나 유의성이 모두 없었다.

위와 같은 결과로 볼 때 淸心補血하는 蓮子肉이 다른 한약에 비해 우수한 항우울 효과를 지닌 것으로 볼 수 있고, 또한 현재 통상적으로 널리 쓰이는 St. John's wart 보다도 蓮子肉이 더 우세한 항우울 효과를 지닌 것으로 나타났다.

감사의 글

본 연구의 동물실험에 큰 도움을 주신 경희대학교 한의과대학 생리학교실 김미정 선생님께 감사드립니다.

본 연구는 보건복지부 벤처 및 중소기업기술개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임 (02-PJ1-PG11-VN01-SV04-0054).

참고문헌

1. 홍원식 編. 精校黃帝內經素問, pp. 277, 282-299, 303, 東洋醫學研究院, 서울, 1981.
2. 홍원식 編. 精校皇帝內經靈樞, p.68, 東洋醫學研究院, 서울, 1981.
3. 유희영. 東醫精神科學, 남산당, 서울, 1992.
4. 張介賓. 景岳全書, pp. 379-383, 413-419, 大星文化社, 서울, 1988.
5. Kraepelin E. Dementia Praecox and Paraphrenia, translated by Barclay, R.M. and Robert, E., Kreger Publishing Co.

- Inc., New York, 1971.
6. Bleuler E. Dementia Praecox or the Group of Schizophrenia translated by Zinkin, J., pp. 208-210, International Univ. Press, New York, 1950.
 7. Crow, T. J. Molecular pathology of schizophrenia ; More than one disease process? Br Med J. 280, 66-68.
 8. Sonnener, H.R., Stern, M., Idverman, R.P. A profile for rating depressive and schizophrenic behavior. Compr Psychiatry 13, 25-31.
 9. Kiatamura, T., Suga, R. Depressive and negative symptoms in major psychiatric disorders. Compr Psychiatry 32, 88-94.
 10. Sax, K.W., Strakowski, S.T., Keck, P.E., Udaphyaya, V.H., West, S.A., McElory, S.L. Relationships among negative, positive, and depressive symptoms in schizophrenia and psychotic depression. Br J Psychiatry 168, 68-71.
 11. 金相孝. 東醫神經精神科學, pp. 72-75, 258-264, 277-284, 杏林出版社, 서울, 1980.
 12. 황의완, 김지혁 編著. 東醫精神醫學, pp. 107,119-123,578-582, 608-611, 현대의학서적사, 서울, 1987.
 13. 이정균. 精神醫學, pp. 212-256, 일조각, 서울, 1996.
 14. 金德燾. 신체증상 및 기분증상을 주증상으로 호소하는 우울 증 환자군의 비교. 경희대학교 대학원, 1999.
 15. 원호택. 異常心理學, pp. 232-241, 법문사, 서울.
 16. Kats, R.J. Animal models and human depressive disorders. Neuroscience and Biobehavioral Review 5, 231-246, 1981.
 17. Willner, P. The validity of animal model of depression. Psychopharmacology 83, 1-16, 1984.
 18. Willner, P. Animal models as simulation of depression. TIPS 12, 131-136, 1991.
 19. Willner, P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression; a 10-year review and evaluation. Psychopharmacology 134, 319-320, 1997.
 20. Muscat, R., Papp, M. and Willner, P. Reversal of stress induced anhedonia by the atypical antidepressants, fluoxetine and maprotiline. Psychopharmacology 109, 433-438, 1992.
 21. Einat, H., Karbovski, H., Korik, J., Tsalah, D., Belmaker, R.H. Inositol reduces depressive-like behaviors in two different animal models of depression; Sigma (S1) receptor mediated anti-depressant-like effects of neurosteroids in the Porsolt forced swim test. Psychopharmacology 144, 158-162, 1999.
 22. Willner, P. Electorconvulsive seizures increase levels of pGlu-Glu-Pro-NH₂ (EEP) in rat brain. Peptides 20, 107-109, 1999.
 23. Papp, M., Willner, P. and Muscat, R. An animal model of anhedonia; attenuation of sucrose consumption and place preference conditioning by chronic unpredictable mild stress. Psychopharmacology, 255-259, 1991.
 24. Papp, M., Willner, P., Muscat, R. Behavioural sensitization to a dopamine agonist is associated with reversal of stress-induced anhedonia. Psychopharmacology, 159-164, 1993.
 25. 이기철, 조선영, 이정호, 김현택. Fluoxetine와 Choline 병합 투여가 정도의 만성적 스트레스 처리한 백서의 수동회피 학습에 미치는 영향. 신경정신의학 37, 372-380, 1998.
 26. 조선영, 박순권, 이기철, 김현택, 스트레스 우울증동물모델에서 Paroxetine의 항우울효과와 기억증진효과. 대한신심스트레스학회지 5, 55-65, 1997.
 27. 임채기. 만성 정신분열병에서 우울증상에 대한 연구. 경희대학교 대학원, 1998.
 28. 徐春甫. 古今醫統, pp.2175-2190, 新風文出版公司, 大北, 1976.
 29. 朱震亨. 丹溪心法附餘, pp. 515-518, 大星出版社, 서울, 1982.
 30. 呂光榮. 中醫腦病證治, pp. 72-81, 科學技術文獻出版社, 北京, 1991.
 31. Andreason, N. C. and Olsen, S. Negative vs. positive schizophrenia; Definition and validation. Arch Gen Psychiatry 39, 789-794.
 32. Lindenmayer, J.P., Kay, S.R. Depression, affect and negative symptoms in schizophrenia. Br J Psychiatry 155, 108-114.
 33. 葉天士. 臨証指南醫案, 上海科技出版社, 上海, 1959.
 34. 전국한의과대학 본초학교실 共著. 本草學, 영림사, 서울, 1992.
 35. Gambarana, C., Ghiglieri, Tolu, P., De Montis, M. G., Giachetti, D., Bombardelli, E. and Tagliamonte, A. Efficacy of an Hypericum perforatum (St. John's wart) extract in preventing and reverting a condition of escape deficit in rats. Neuropharmacology 21, 247-257, 1999.
 36. Linde, K., Mulrow, C. D. St John's wart for depression. Cochrane Database Syst Rev (2), CD000448, 2000.
 37. Vorbach, E.U., Arnold, K.H. and Wolpert, E. St John's wart; a potential therapy for elderly depressed patients? Drugs Aging 16, 189-197, 2000.
 38. Woelk, H. Comparison of St John's and imipramine for treating depression; randomised controlled trial. BMJ 321, 536-539, 2000.
 39. Obach, R.S. Inhibition of human cytochrome P450 enzyme by constituents of St. John's wart, an herbal preparation used in the treatment of depression. J Pharmacol Exp Ther 294, 88-95, 2000.
 40. Yu, P.H. Effect of the Hypericum perforatum extract on serotonin turnover in the mouse brain. Pharmacopsychiatry 33, 60-65, 2000.