

大建中湯의 抗潰瘍 및 胃腸管에 미치는 效果에 關한 實驗的 研究

金 革 圭 · 白 泰 鉉*

ABSTRACT

An experimental study of Daegunchungtang on the gastric ulcer and the function of gastrointestinal tract in rats and mice

Hyuk Kyu Kim, Tae Hyeun Baik
Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine
Sang Ji University.

This study was done to investigate the clinical effects of Daegunchungtang on the peptic ulcer and the function of gastrointestinal tract. The liquid extracts of Daegunchungtang was administered orally to the rats and mice. Then the effects of isolated ileum, pylorus-ligated and indomethacine-induced ulcer, gastric juice secretion, and transport abilities of the small and large intestine, were studied.

The following results have been obtained :

1. Daegunchungtang showed to have an inhibitory effects on the smooth muscle contraction of the isolated ileum by acetylcholine chloride and barium chloride.
2. Daegunchungtang showed to have an inhibitory effect on the contraction of the gastric

* 상지대학교 대학원 한의학과

fundus-strip by acetylcholine chloride and barium chloride.

3. The preventive effects were recognized on the pylorus-ligated ulcer, by administration of Daegunchungtang.

4. The preventive effects were not recognized on the indomethacine- induced ulcer, by administration of Daegunchungtang.

5. The Inhibitory effects on the secretion gastric juice, free & total acidity, and pepsin-output were recognized, by administration of Daegunchungtang.

6. The transport abilities in the small intestine were increased, by administration of Daegunchungtang.

7. The transport abilities in the large intestine were not recognized, by administration of Daegunchungtang.

According to the above results, it is considered that the experimental effects of Daegunchungtang has correspond to the oriental medical literatures.

I. 緒 論

消化器 疾患은 呼吸器 疾患과 함께 우리나라에서 頻發하는 疾患으로 機能性 胃腸障礙, 胃炎, 消化性潰瘍, 十二指腸炎 등의 順으로 發病率이 높으며^{1,2)}, 그중에서 消化性潰瘍은 消化器系 疾病중에서 10~20%를 차지하고 年間 1,000명중 20명, 평생동안 10명중 1명 꼴로 發病되는 흔한 疾病이다^{3~6)}.

消化性潰瘍의 直接的인 原因에 대해서는 아직 밝혀지지 않았으나, 潰瘍形成의 支配的인 病理機轉 學說은 Shay and Sun의 天平說⁷⁾로 이 理論에 의하면 胃나 十二指腸에 作用하는 各 要素를 攻擊因子와 防禦因子로 大別하고 이들의 均衡이 攻擊因子쪽에 기울었을때 潰瘍이 發生한다고 보고 있다. 이러한 消化性潰瘍 患者에 藥物療法과 食餌療法을 並行하여 治療를 하여도 약 55%가 好轉되지 않고, 治療되었다 하더라도 藥物服用을 中斷하면 1年內에 60%에 가깝게 再發되고 2年內에는 90% 가까이 再發을 한다^{4,5,8,9)}.

消化性潰瘍 환자는 腹痛(心窩部疼痛, 空腹痛), 소화불량, 惡心, 구토, 신트림, 속쓰림, 복부팽만,

혹은 식욕감퇴, 체중감소, 빈혈, 전신권태감 등의 症狀을 呼訴하는데^{4,5,8)} 韓醫學에서는 그 特徵的인 症狀인 心窩部疼痛 空腹痛으로보아 胃痛, 胃脘痛, 心下痛¹⁰⁾의 疾病範疇로 보았고, 기타 附隨的인 症狀 및 四診所見을 土臺로 合參하여 虛寒型, 氣滯型, 血瘀型, 火鬱型, 痰濁型 등으로 辨證하여 治療하고 있다^{11~14)}.

抗潰瘍 效果에 대한 實驗的 研究로는 消化性潰瘍中 虛寒型에 六君子湯¹⁵⁾ 錢氏異功散¹⁶⁾ 歸脾湯¹⁷⁾, 氣滯型에 內消散^{18,19)} 加味內消散¹⁹⁾, 血瘀型에 手拈散²⁰⁾, 火鬱型에 三黃枳朮丸²¹⁾, 痰濁型에 半夏瀉心湯 生薑瀉心湯 甘草瀉心湯¹⁶⁾ 平陳湯²³⁾ 등이 抗潰瘍 및 胃腸管機能 活性에 效果가 있는 것으로 報告된 바 있다.

著者は 大建中湯의 溫中止痛 補氣健脾하는 效能으로 보아^{24,25,26)} 虛寒型的 消化性潰瘍 抑制效果 및 胃腸管機能 活性에 效能이 있으리라 思料되어, 이에 大建中湯²⁷⁾을 選方하여 摘出臟器에 대한 作用, 胃潰瘍發生抑制作用 및 胃液分泌物에 대한 作用, 腸管輸送能에 대한 作用을 實驗한 바 有意性있는 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實 驗

1. 材 料

1) 藥材

실험에서 사용한 실험재료는 시중에서 구입하여 엄선한 것을 사용하였으며 그 처방내용은 傷寒論譯證²⁷⁾에 수록된 것을 기준으로 하였으며 1貼의 처방내용과 용량은 다음과 같다.

| 韓藥名 | 生 藥 名 | 用 量 |
|-----|-----------------------------|-------|
| 蜀 椒 | Pericarpium Zanthoxyli | 6.5g |
| 乾 薑 | Rhizoma Zingiberis Siccatum | 15.0g |
| 人 蔘 | Radix Ginseng | 7.5g |
| 飴 糖 | Saccarum Granorum | 30.0g |
| 總 量 | | 59.0g |

2) 動 物

本 實 驗 에 사 용 한 동 물 은 International Center Research (ICR)系 체중 $21 \pm 3g$ 의 雄性 생쥐 및 Sprague-Dawley (SD)系 체중 $200 \pm 20g$ 의 雌性 흰쥐를 사용하였으며, 固形飼料 [삼양유지사료(주)] 와 물은 충분히 공급하면서 2주간 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다. 실험환경은 $24 \pm 2^{\circ}C$ 에서 실시하였다.

2. 方 法

1) 檢液의 調製

大建中湯 내용중에서 飴糖을 제외한 3종의 약물을 20배한 중량 580g을 細切하여 증류수로 2회 2시간씩 가열추출하고 흡인여과한 濾液을 감압농축하여 동결건조기로 건조하여 분말상 추출물 118g(收率 20.3%)을 얻어서 본 실험에서 필요로 하는 농도로 희석하여 사용하였다. 檢液은 분말 1,000mg에 飴糖 250mg을 가하여 용해시킨 것을 Experimental Group I ($1,250mg/kg$), 분말

2,000mg에 飴糖 500mg을 가하여 용해시킨 것을 Experimental Group II ($2,500mg/kg$)로 하였다.

2) 檢液의 投與方法

摘出腸管 및 前胃切片의 수축에 대한 길항작용 실험에서는 腸管收縮藥 Acetylcholine chloride (이하 Ach.)와 Barium chloride (이하 Ba.) 투여 시 檢液의 농도 (1×10^{-3} , 2.5×10^{-3} , 5×10^{-3} , 1×10^{-2} , $2 \times 10^{-2}g/ml$)를 점점 증가하여 투여하였다. 消化器系에 관한 실험에서는 실험동물 5마리 또는 6마리를 1군으로 하여 생리식염수 투여군 (이하 대조군), 檢液 $1,250mg/kg$ 투여군(이하 실험1군), 檢液 $2,500mg/kg$ 투여군(이하 실험II군) 그리고 비교군 (Cimetidine $100 mg/kg$, Atropine sulfate $0.1mg/kg$)으로 나누어 經口 또는 腹腔投與를 하였다. 단, 大腸移動率 實驗에는 比較群을 두지 않았다.

3) 摘出臟器에 대한 實驗

(1) 收縮된 摘出腸管에 대한 檢液의 拮抗作用 實驗

Magnus 방법²⁸⁾에 의하여 생쥐와 흰쥐를 16시간 絶食시킨 후 致死시켜 생쥐의 回腸管을 적출하고 절편을 만든 다음 tyrode용액중에서 O_2-CO_2 gas를 공급하면서 摘出腸管의 운동을 kymography 煤煙紙上에 描記시켜 腸管收縮藥 Ach. 및 Ba.에 의한 수축작용에 대한 檢液의 길항작용을 실험하였다.

(2) 收縮된 前胃切片에 대한 檢液의 拮抗作用 實驗

흰쥐 胃를 적출하여 Vane의 방법²⁹⁾에 의하여 前胃切片의 표본을 만들고 Tyrode용액중에서 95% O_2 와 5% CO_2 gas를 공급하면서 $37^{\circ}C$ 의 영양액중에서 실험을 실시하였고 檢液의 작용을 kymography 煤煙紙上에 描記시켜 腸管收縮藥 Ach. 및 Ba.에 의한 수축작용에 대한 檢液의 길항작용을 실험하였다.

4) 消化器系에 대한 實驗

(1) 幽門結紮潰瘍에 대한 發生抑制 實驗

흰쥐를 실험2개군, 대조군, 비교군으로 나누고 실험1군은 檢液 1,250mg/kg을, 실험2군은 檢液 2,500mg/kg을 대조군은 생리식염수를, 비교군은 cimetidine 100mg/kg을 각각 幽門結紮 직후 十二指腸내로 투여한후 潰瘍指數를 측정하였다. 48시간 絶食(물은 자유롭게 섭취할 수 있도록 함)시킨 흰쥐 1군을 6마리로 하여 Shay 등^{7,30)}의 방법에 의하여 幽門을 結紮하였다. 絶食 絶水하에서 結紮 18시간 후에 ether마취하에서 胃를 摘出하였다. 胃를 大彎側에 따라 切開하여 前胃部에 발생하는 潰瘍의 정도를 Adami 등³¹⁾의 방법에 따라 ulcer index로서 평가하였다. Adami 등³¹⁾의 潰瘍指數는 다음과 같다.

- 0 : 병변이 없는 것
- 1 : 출혈 또는 糜爛
- 2 : 1-5개의 小潰瘍 (직경 3mm이하)
- 3 : 6개이상의 小潰瘍 또는 大潰瘍 1개 (직경 3mm이상)
- 4 : 2개이상의 大潰瘍
- 5 : 穿孔性 潰瘍

(2) Indomethacine 潰瘍에 대한 發生抑制 實驗

흰쥐를 실험2개군, 대조군, 비교군으로 나누고 실험1군은 檢液 1,250mg/kg을, 실험2군은 檢液 2,500mg/kg을, 대조군은 생리식염수를, 비교군은 cimetidine 100mg/kg을 각각 Indomethacine 투여 1시간 전에 經口투여한후 潰瘍指數를 측정하였다. 24시간 絶食시킨 흰쥐 1군을 6마리로 하여 Indomethacine 25mg/kg(10% Tween 80을 가해서 생리식염수로 懸濁시킴)을 피하주사하고 7시간 후에 ether마취하에서 胃를 적출하여 1% formalin용액으로 고정시킨 후 前胃部에 발생한 胃 손상부의 길이(mm)의 總合을 潰瘍指數로 하였다^{32,33)}.

(3) 胃液分泌物에 대한 分泌物 抑制實驗

흰쥐를 실험2개군, 대조군, 비교군으로 나누고 실험1군은 檢液 1,250mg/kg을, 실험2군은 檢液

2,500mg/kg을, 대조군은 생리식염수를 비교군은 cimetidine 100mg/kg을 각각 幽門結紮 직후 十二指腸내로 투여한후 胃液분비물에 대하여 측정하였다. 24시간 絶食(물은 자유롭게 섭취할 수 있도록 함)시킨 흰쥐 1군을 5마리로 하여 Shay 등⁷⁾의 방법에 의하여 幽門을 結紮한 후 7시간동안 貯留된 胃液에 대하여 ether마취하에서 胃液을 채취하여 원심분리(3,000rpm, 10분간)후 그 上清液에 대하여 胃液분비량, 遊離酸度 및 總酸度 [Tofler시약, phenolphthalein시약을 지시약으로 하여 0.01N NaOH용액으로 適定하여 산출함] 및 pepsin활성도 [Anson의 Hemoglobin법^{34,35)}에 의하여 측정함] 를 측정하였다.

(4) 腸管輸送能에 대한 實驗

① 小腸輸送能에 대한 實驗

흰쥐를 실험2개군, 대조군, 비교군으로 나누고 실험1군은 檢液 1,250mg/kg을 실험2군은 檢液 2,500mg/kg을 대조군은 생리식염수를 비교군은 atropine sulfate 0.1mg/kg를 각각 經口투여한후 30분후에 25% BaSO₄ 懸濁液 10ml/kg씩 經口투여하여 小腸까지 이동율을 측정하였다. 16時間 絶食시킨 생쥐 1群을 6마리로 하여 BaSO₄ 懸濁液 투여 20분 후에 생쥐를 開腹하여 小腸을 摘出하고 아래 式에 따라 BaSO₄ 懸濁液의 移動率을 算出하였다^{36,37)}.

$$\text{移動率(\%)} = \frac{\text{BaSO}_4 \text{ 移動距離}}{\text{胃 幽門部位로부터 盲腸口까지의 距離}} \times 100$$

② 大腸輸送能에 대한 實驗

흰쥐를 실험2개군, 대조군으로 나누고 실험1군은 檢液 1,250mg/kg을 실험2군은 檢液 2,500mg/kg을 대조군은 생리식염수를 각각 經口투여한후 30분후에 25% BaSO₄ 懸濁液 10ml/kg씩 經口투여하여 大腸까지 이동율을 측정하였다. Ishii의 방법^{36,37)}에 의하여 檢液 투여 1시간 전부터 濾紙위에 방치하여 下痢를 일으키지 않는 생쥐만을 선별하고 1군을 6마리로 하여 BaSO₄가 糞便으로 나올 때 까지의 시간을 측정하였다.

III. 實驗 結果

1. 摘出臟器에 대한 效果

1) 收縮된 생쥐의 摘出 回腸管에 대한 收縮抑制效果

생쥐의 摘出回腸管의 腸管收縮藥 Ach. 및 Ba.의 수축에 대한 檢液의 길항효과를 관찰한 결과 回腸管의 Ach. 1×10^{-7} g/ml 투여시 수축에 대하여 檢液 1×10^{-3} , 2.5×10^{-3} , 5×10^{-3} , 1×10^{-2} g/ml의 濃度에서 각각 0.0, 7.5, 17.1, 77.5%의 容량 의존적인 수축억제효과가 나타났다. 또한 Ba. 5×10^{-4} g/ml 투여시 수축에 대하여 檢液 1×10^{-3} , 2.5×10^{-3} , 5×10^{-3} , 1×10^{-2} g/ml의 濃度에서 각각 26.0, 35.7, 91.7, 100%의 억제효과를 보여 檢液의 容량 증가에 따라 억제효과가 증가됨이 나타났다. 檢液 1×10^{-3} , 2.5×10^{-3} , 5×10^{-3} , 1×10^{-2} g/ml의 濃度에서 Ba.의 수축에 대한 억제효과가 Ach.의 수축에 대한 억제효과보다는 각각 26.0, 28.2, 74.6, 22.5% 이상의 우수한 억제효과가 나타났다(Fig 1).

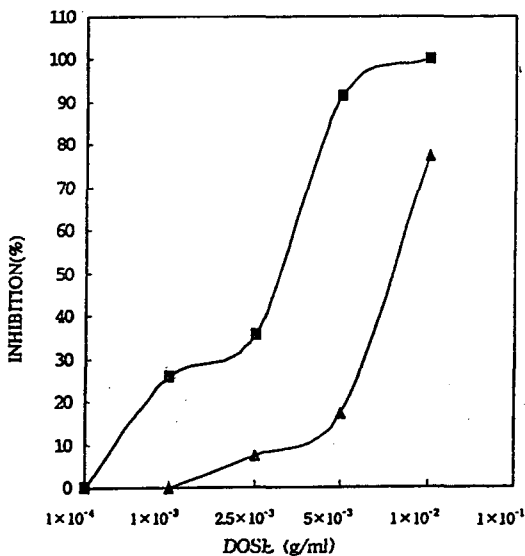


Fig 1. Effect of Daegunchungtang on the contraction induced by acetylcholine chloride and barium chloride in the isolated mice ileum

▲ ; Acetylcholine chloride 1×10^{-7} g/ml
 ■ ; Barium chloride 5×10^{-4} g/ml

2) 收縮된 흰쥐 前胃切片에 대한 收縮抑制效果

흰쥐의 前胃切片의 腸管收縮藥 Ach. 및 Ba.의 수축에 대한 檢液의 길항효과를 관찰한 결과 前胃切片에 Ach. 1×10^{-7} g/ml 투여시 수축에 대하여 檢液 1×10^{-3} , 2.5×10^{-3} , 5×10^{-3} , 1×10^{-2} , 2×10^{-2} g/ml의 濃度에서 각각 16.1, 23.5, 43.2, 56.0, 80.0%의 억제율이 나타났다. 또한 Ba. 5×10^{-4} g/ml 투여시 수축에 대하여 檢液의 同濃度에서 각각 4.2, 20.8, 56.0, 84.0, 95.2%의 억제효과를 보여 檢液 容량의 증가에 따라 억제효과가 증가됨을 나타났다. 檢液 1×10^{-3} , 2.5×10^{-3} g/ml의 濃度에서는 Ach.의 수축에 대한 억제효과가 Ba.의 수축에 대한 효과보다는 11.9, 2.7% 이상의 우수한 억제효과가 나타났다. 그러나 檢液 5×10^{-3} , 1×10^{-2} , 2×10^{-2} g/ml의 濃度에서는 Ba.의 수축에 대한 억제효과가 Ach.의 수축에 대한 효과보다는 12.8, 28.0, 15.2% 이상의 우수한 억제효과가 나타났다(Fig 2).

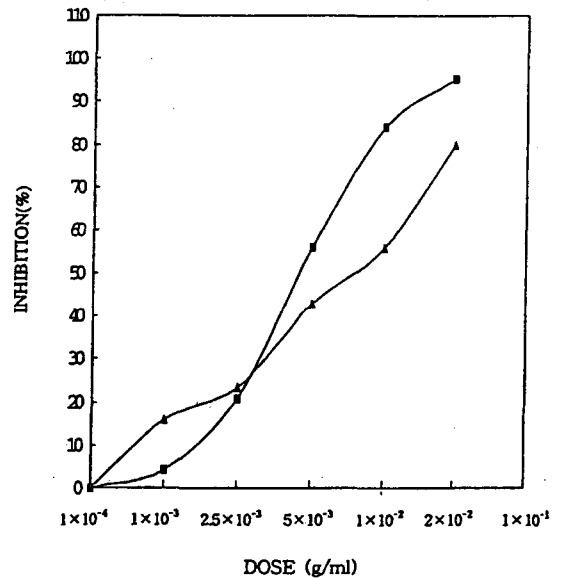


Fig 2. Effect of Daegunchungtang on the contraction induced by acetylcholine chloride and barium chloride in the rat fundus strip

▲ ; Acetylcholine chloride 1×10^{-7} g/ml
 ■ ; Barium chloride 5×10^{-4} g/ml

2. 消化器系에 대한 效果

1) 幽門結紮潰瘍 發生 抑制效果

幽門結紮潰瘍에 대하여 생리식염수만 투여한 대조군의潰瘍指數는 3.50 ± 0.22 를 보인 반면 檢液 1,250mg/kg 투여군에서는 3.33 ± 0.33 의潰瘍指數를 나타내어 다소 억제하는 경향을 보이거나 통계적으로 유의성은 인정되지 않았고 檢液 2,500mg/kg 투여군에서는 2.67 ± 0.21 로 $p < 0.05$ 의 유의성이 있는 궤양발생 억제효과가 인정되었다. 비교군으로 사용한 cimetidine 100mg/kg 투여군은 1.50 ± 0.22 로 $p < 0.001$ 의 유의성이 있는潰瘍발생 억제효과가 인정되었다(Table 1).

Table I. Effects of Daegunchungtang on the pylorus-ligated ulcer in Shay Rat

| Group | No. of Animals | Ulcer index | Inhibition (%) |
|-----------------------|----------------|---------------------|----------------|
| Control Group | 6 | a) 3.50 ± 0.22 | - |
| Experimental Group I | 6 | 3.33 ± 0.33 | 16.7 |
| Experimental Group II | 6 | * 2.67 ± 0.21 | 38.9 |
| Comparative Group | 6 | *** 1.50 ± 0.22 | 61.1 |

a); Mean \pm standard error

; Statistical significance compared with control data(; $P < 0.05$, ***; $P < 0.001$)

Control Group : administered by normal saline

Experimental Group I ; administered liquid extract of Daegunchungtang by 1,250mg/kg

Experimental Group II ; administered liquid extract of Daegunchungtang by 2,500mg/kg

Comparative Group ; administered Cimetidine by 100mg/kg

2) Indomethacine 潰瘍發生에 대한 抑制效果

Indomethacine 經口투여로 유발된潰瘍에 대하여 생리식염수만을 투여한 대조군은 16.3 ± 0.42 mm의潰瘍指數를 보인 반면 檢液 1,250mg/

kg과 2,500mg/kg 투여군은 각각 16.0 ± 0.68 mm과 15.7 ± 0.67 mm의潰瘍指數를 보여 대조군에 비하여 억제하는 경향을 보이거나 유의성은 인정되지 않았다. 비교군으로 사용한 cimetidine 100mg/kg 투여군은 12.7 ± 0.61 로 $p < 0.001$ 의 유의성있는 억제효과를 보여주었다 (Table II).

Table II. Effects of Daegunchungtang on the indomethacin-induced ulcer in rats

| Group | No. of Animals | Ulcer index(mm) | Inhibition (%) |
|-----------------------|----------------|---------------------|----------------|
| Control Group | 6 | a) 16.3 ± 0.42 | - |
| Experimental Group I | 6 | 16.0 ± 0.68 | 1.8 |
| Experimental Group II | 6 | 15.7 ± 0.67 | 3.7 |
| Comparative Group | 6 | *** 12.7 ± 0.61 | 22.1 |

a); Mean \pm standard error

*; Statistical significance compared with control data(*** ; $P < 0.001$)

Control Group : administered by normal saline

Experimental Group I ; administered liquid extract of Daegunchungtang by 1,250mg/kg

Experimental Group II ; administered liquid extract of Daegunchungtang by 2,500mg/kg

Comparative Group ; administered Cimetidine by 100mg/kg

3) 胃液分泌物에 대한 抑制效果

貯留된 胃液量과 분비된 胃液중의 遊離酸도와 總酸도 및 pepsin 배출양 등에 대하여 생리식염수만을 투여한 대조군의 胃液分泌量은 4.5 ± 0.22 ml/100g를 보인 반면 檢液 1,250mg/kg 투여군에서는 4.1 ± 0.50 ml/100 g으로 檢液 2,500mg/kg 투여군에서는 3.8 ± 0.34 ml/100g으로 胃液分泌 억제경향을 보였으나 유의성은 없었고, cimetidine 100mg/kg을 투여한 비교군에서는 1.6 ± 0.12 로 $P < 0.001$ 의 유의성이 있었으며, 遊離酸도는 생

Table III. Effects of Daegunchungtang on gastric juice secretion in Shay Rats

| Group | No. of Animals | Volume (mg/100g) | Free acidity (μ Eq/ml) | Total acidity (μ Eq/ml) | Pepsin output (mg/ml/hr) |
|-----------------------|----------------|-----------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------|
| Control Group | 5 | 4.5 \pm 0.22 | 77.6 \pm 3.66 | 105.0 \pm 3.90 | a) 26.0 \pm 0.43 |
| Experimental Group I | 5 | 4.1 \pm 0.50 | 80.0 \pm 7.48 | 98.0 \pm 3.03 | 26.6 \pm 1.31 |
| Experimental Group II | 5 | 3.8 \pm 0.34 | *** 47.4 \pm 2.62 | * 87.2 \pm 5.95 | ** 23.2 \pm 0.44 |
| Comparative Group | 5 | *** 1.6 \pm 0.12 | *** 43.2 \pm 3.65 | *** 63.2 \pm 5.30 | *** 13.7 \pm 0.84 |

a) ; Mean \pm standard error

* ; Statistical significance compared with control data

(* ; P<0.05, ** ; P<0.01, *** ; P<0.001)

Control Group : administered by normal saline

Experimental Group I ; administered liquid extract of Daegunchungtang by 1,250mg/kg

Experimental Group II ; administered liquid extract of Daegunchungtang by 2,500mg/kg

Comparative Group ; administered Cimetidine by 100mg/kg

Table IV. Effects of Daegunchungtang on the transport abilities in the small intestine of mice

| Group | No. of Animals | Transport Ratio(%) | Increment (%) |
|-----------------------|----------------|------------------------|---------------|
| Control Group | 6 | a) 64.0 \pm 2.31 | - |
| Experimental Group I | 6 | 65.3 \pm 3.25 | 2.0 |
| Experimental Group II | 6 | ** 76.5 \pm 3.03 | 19.5 |
| Comparative Group | 6 | *** 31.2 \pm 2.09 | -51.3 |

a) ; Mean \pm standard error

* ; Statistical significance compared with control data(** ; P<0.01, *** ; P<0.001)

Control Group : administered by normal saline

Experimental Group I ; administered liquid extract of Daegunchungtang by 1,250mg/kg

Experimental Group II ; administered liquid extract of Daegunchungtang by 2,500mg/kg

Comparative group ; administered Atropine sulfate by 0.1mg/kg

리식염수만 투여한 대조군에서 $77.6 \pm 3.66 \mu \text{Eq/ml}$ 를 보인 반면 檢液 1,250mg/kg 투여군에서는 $80.0 \pm 7.48 \mu \text{Eq/ml}$ 로 억제경향이 없었고, 檢液 2,500mg/kg 투여군에서는 $47.4 \pm 2.62 \mu \text{Eq/ml}$ 로 cimetidine 100mg/kg을 투여한 비교군에서는 $43.2 \pm 3.65 \mu \text{Eq/ml}$ 로 $P < 0.001$ 의 유의성 있는 억제효과를 보였다. 總酸度는 생리식염수만 투여한 대조군에서 $105.0 \pm 3.90 \mu \text{Eq/ml}$ 를 보인 반면 檢液 1,250mg/kg 투여군에서는 $98.0 \pm 3.03 \mu \text{Eq/ml}$ 로 억제경향이 있으나 유의성이 없었고 檢液 2,500mg/kg 투여군에서는 $87.2 \pm 5.95 \mu \text{Eq/ml}$ 로 $P < 0.05$ 의 유의성 있는 억제효과를 보였고, cimetidine 100mg/kg을 투여한 비교군에서는 $63.2 \pm 5.30 \mu \text{Eq/ml}$ 으로 $P < 0.001$ 의 유의성 있는 억제효과를 보였다. 또한 pepsin 배출량은 생리식염수만 투여한 대조군에서 $26.0 \pm 0.43 \text{mg/ml/hr}$ 를 보인 반면 檢液 1,250mg/kg 투여군에서는 $26.6 \pm 1.31 \text{mg/ml/hr}$ 로 억제경향이 없었고, 檢液 2,500mg/kg 투여군에서는 $23.2 \pm 0.44 \text{mg/ml/hr}$ 로 $P < 0.01$ 의 유의성 있는 억제효과를 보였고, cimetidine 100mg/kg을 투여한 비교군에서는 $13.7 \pm 0.84 \text{mg/ml/hr}$ 로 $P < 0.001$ 의 유의성 있는 억제효과를 보

였다(Table III).

4) 小腸輸送能에 대한 效果

생리식염수만 투여한 대조군의 BaSO₄의 小腸 이동율은 $64.0 \pm 2.31\%$ 를 보인 반면 檢液 1,250mg/kg 투여군에서는 $65.3 \pm 3.25\%$ 로 별다른 영향을 주지 못했고, 檢液 2,500mg/kg 투여군은 $76.5 \pm 3.03\%$ 로 $P < 0.01$ 의 유의성 있는 腸管輸送能 촉진효과가 나타났으며, 비교군으로 사용한 atropine sulfate 0.1mg/kg 투여군에서는 $31.2 \pm 2.09\%$ 로 $p < 0.001$ 의 유의성 있는 억제효과가 나타났다 (Table IV).

5) 大腸輸送能에 대한 效果

생리식염수만 투여한 대조군의 BaSO₄ 大腸 輸送시간은 173.2 ± 7.36 分을 보인 반면 檢液 1,250mg/kg과 2,500mg/kg 투여군에서는 각각 172.7 ± 10.88 分과 176.7 ± 7.72 分으로 대조군에 비하여 별다른 차이가 나타나지 않아 영향을 주지 못함을 알 수 있다 (Table V).

Table V. Effects of Daegunchungtang on the transport abilities in the large intestine of mice

| Group | No. of Animals | Transport Time (min.) | Increment (%) |
|-----------------------|----------------|------------------------|---------------|
| Control Group | 6 | a) 173.2 ± 7.36 | - |
| Experimental Group I | 6 | 172.7 ± 10.88 | -0.3 |
| Experimental Group II | 6 | 176.7 ± 7.72 | 2.0 |

a) ; Mean \pm standard error

Control Group : administered by normal saline

Experimental Group I ; administered liquid extract of Daegunchungtang by 1,250mg/kg

Experimental Group II ; administered liquid extract of Daegunchungtang by 2,500mg/kg

IV. 考 察

消化器疾患은 주로 불규칙적인 식사습관 및 잘못된 섭생, 산업화 도시화에 따른 환경의 오염, 스트레스의 증가와 藥物의 誤用 濫用 등으로 發病되는데 우리나라에서는 疾病中 首位를 차지하는 疾患이다^{1,4,5)}.

消化性潰瘍은 消化器系 疾病중에서 10~20%를 차지하고 年間 1,000명중 20명, 평생동안 10명중 1명 꼴로 發病되며 해마다 다소 증가하는 추세에 있다³⁻⁶⁾. 과거에는 十二指腸潰瘍患者보다는 胃潰瘍患者가 많은 편이었으나 최근 10년간은 十二指腸潰瘍患者가 많고, 女性보다는 男性이 高所得層보다는 低所得層에서 發病率이 높으며, 農漁村에서는 胃潰瘍患者 都市에서는 十二指腸潰瘍患者가 많으며, 胃潰瘍은 50代以後 無職層에서 十二指腸潰瘍은 30~40代 初半 精神的 緊張이 많은 職業層에서 頻發한다^{4,5,8)}.

消化性潰瘍의 直接的인 原因에 대해서는 아직 밝혀지지 않았으나, 潰瘍形成의 支配的인 病理機轉 學說은 Shay and Sun의 天平說⁷⁾로 胃나 十二指腸에 作用하는 各 要素를 外部的 危險因子(飲食 藥物), 遺傳的 要因, 精神的 要因 등의 攻擊因子와 粘膜細胞의 統合性, 빠르고 지속적인 上皮細胞의 再生能力, 粘膜防禦壁, 胃 十二指腸 粘膜의 透過力과 粘膜에의 충분한 血液循環 등의 防禦因子로 人別하고 이들의 均衡이 攻擊因子쪽으로 기울었을 때 潰瘍이 發生한다는 理論이다. 이러한 消化性潰瘍의 診斷方法으로는 理化學的 檢査, 胃酸分泌檢査, 內視鏡檢査, 放射線檢査가 있고 그 治療方法으로는 制酸劑 胃酸分泌抑制劑 粘液分泌改善劑 潰瘍巢 被服劑 微細循環改善劑 細胞組織保護劑와 같은 藥物療法을 위주로 安靜療法 食餌療法 등을 玆行하여 活用하고 있다^{3-5,7-9,38)}.

消化性潰瘍 患者는 腹痛(心窩部疼痛, 空腹痛), 소화불량, 惡心, 구토, 신트림, 속쓰림, 복부팽만, 혹은 식욕감퇴, 체중감소, 빈혈, 전신권태감 등의

症狀을 呼訴하는데^{4,5,8)} 韓醫學에서는 그 特徴的인 症狀인 心窩部疼痛 空腹痛으로보아 胃痛, 胃脘痛, 心下痛¹⁰⁾의 疾病範疇로 보았고, 기타 附隨的인 症狀 및 四診所見을 土臺로 合參하여 虛寒型, 氣滯型, 血瘀型, 火鬱型, 痰濁型 등으로 辨證하여 治療하고 있다¹¹⁻¹⁴⁾.

大建中湯은 後漢時代에 張仲景이 著作한 金匱要略에 처음 收錄된 處方으로써³⁹⁻⁴¹⁾ 蜀椒, 乾薑, 人蔘, 飴糖으로 構成되어 있는데 이는 乾薑과 人蔘을 合하여 理中의 意味가 包含되어 있는 方劑로써, 蜀椒의 辛熱은 溫中下氣 降逆止痛 殺蟲하며, 乾薑의 辛熱은 溫中去寒 通心助陽 和胃止嘔하고, 人蔘의 甘溫은 補益脾胃 大補元氣하여 扶助正氣하며, 飴糖의 甘은 建中緩急 降逆止痛하여 中陽을 建立하고 寒을 去하며 溫陽을 回復시키는 處方으로^{24,42)}, 心胸中大寒痛 嘔不能飲食 腹中寒 上冲皮起 上下痛한 증상을 治療하고자 創方되었는데, 이후 汪 등^{39,43-51)} 많은 醫家들에 의하여 寒腹痛, 心腹痛, 陰寒犯脾胃로 인한 嘔吐와 中滿, 虛羸, 疝段, 蚘蟲 등을 治療할 목적으로 活用되어 왔으며, 最近에는 腸管蠕動不穩症, 腸狹窄症, 腸弛緩症, 局限性腹膜炎, 蛔蟲腹痛, 急性蟲垂炎, 腸疝痛, 尿路結石, 胃擴張, 胃腸痙攣, 腸重疊, 腸捻轉, 胃下垂, 痙攣性下痢, 痙攣性便秘 뿐 만아니라 消化性潰瘍에도 應用하여 活用하고 있다^{24,51,52)}.

著者는 大建中湯의 溫中止痛 補氣健脾하는 效能으로 보아^{24,25)} 大建中湯이 虛寒型의 消化性潰瘍 抑制效果 및 胃腸管機能 活性에 效能이 있으리라 思料되어, 이에 大建中湯²⁷⁾을 選方하여 摘出臟器에 대한 作用, 胃潰瘍發生抑制作用 및 胃液分泌物에 대한 作用, 腸管輸送能에 대한 作用을 實驗하여 比較考察한 바 다음과 같다.

消化器系 平滑筋에 대한 檢液의 作用을 檢討하고자 Magnus 方法²⁸⁾을 利用하여 생쥐의 摘出回腸管과 흰쥐의 前胃切片의 收縮藥 Ach. 및 Ba.의 收縮에 대한 檢液의 拮抗與否를 評價하였다. 腸管收縮藥 Ach. 및 Ba.의 收縮에 대하여

檢液의 濃度依存的인 拮抗效果를 보였으며 특히檢液 1×10^{-2} g/ml의 濃度에서 각각 77.5%와 100%의 강한 抑制效果가 認定되었으며 Ach.에 대한 拮抗效果보다는 Ba.에 대한 拮抗效果가 더 강함을 알 수 있었다. 그리고 흰쥐의 前胃切片에 대하여 Ach. 및 Ba.에 의한 收縮에 대해서는檢液의 濃度 依存的인 拮抗效果가 認定되었고檢液 2×10^{-2} g/ml에서는 각각 80.0%와 95.2%의 抑制效果를 나타내었다.

鶴見 등⁵³⁾은 acetylcholine chloride, serotonin, histamine 및 barium chloride에 의한 腸管 收縮作用에 대하여 同時에 拮抗作用을 나타내었을 때에는 自律神經系에 關한 것이 아니고 平滑筋에 대한 直接作用임을 밝힌 바 있어檢液이 생쥐의 摘出回腸管과 흰쥐의 前胃切片에서 acetylcholine chloride와 barium chloride에 대한 濃度依存的인 拮抗效果등이 認定되어檢液 大建中湯의 추출물은 消化器系 平滑筋에 대한 近遠性 弛緩作用이 있는 것으로 생각되어진다.

胃 및 十二指腸潰瘍을 總稱하여 消化性潰瘍(peptic ulcer)이라 하며 Shay 등⁷⁾의 天平說의 하면 消化性潰瘍의 發病原因은 胃酸이나 pepsin 등의 攻擊因子와 粘膜抵抗性이나 粘液生産 등의 防禦因子의 balance가 무너져 攻擊因子가 優位를 점하게 되며 pepsin 등이 粘膜을 自己消化하기 때문에 起因하는 것으로 알려져 있다. 따라서, 藥物療法로서는 攻擊因子를 抑制하는 方法으로 制酸劑, 抗 choline 作動藥物, 抗 pepsin藥, 抗 gastrin 藥物, histamine H2-受容體 拮抗藥등과 粘膜의 防禦因子를 強化시키는 方法으로 消化管 粘膜保護藥이나 粘膜再生促進藥 등을 들수 있다^{54,55)}. 이에 大建中湯의 胃潰瘍의 豫防效果를 檢討하기 위하여 幽門結紮潰瘍과 藥物에 依한 非steroid性 抗炎症藥物인 indomethacin의 病態 모델을 사용하였다.

우선 檢液의 추출물이 實驗的 胃潰瘍에 미치는 影響을 檢討하기 위하여 먼저 胃內 貯留된 胃液의 消化作用에 의한 胃潰瘍 發生의 主要 病

因으로 하는 Shay의 幽門結紮潰瘍⁷⁾ 및 胃液分泌에 미치는 影響에 대하여 檢討하였다^{32,33)}. 檢液 2,500mg/kg 投與群에서 Shay⁷⁾의 胃潰瘍 發生에 대하여 對照群에 비하여 23.7%의 有意性 있는 抑制效果가 認定되었다. 또한 Shay Rats에서 7시간 貯留시켜서 生成된 胃液分泌에 대한 作用에 대하여檢液 2,500mg/kg 投與群에서는 胃液分泌抑制效果 및 胃液中에 分泌된 遊離酸度 및 總酸도와 胃液中 pepsin 排出量이 有意性 있는 低下效果가 認定되었고 胃液分泌量에 대해서는 抑制하는 傾向을 보여 주었다.

또한, 胃潰瘍 發生要因의 하나인 胃粘膜內 prostaglandin(PGs)含量的 缺如이며 이 潰瘍의 病態모델에 利用되는 藥物로는 非steroid性 鎮痛消炎劑 indomethacin을 利用하였다^{32,33,56,57)}. Indomethacin은 cyclooxygenase를 抑制하여 胃粘膜內 PGs含量을 低下시키고, 胃運動을 亢進시켜 潰瘍을 發生시키는 것으로 알려져 있어 indomethacin 投與로 誘發된 胃潰瘍의 豫防效果는 檢液投與로 別다른 影響을 주지 못함을 보여 주었다.

따라서 Shay潰瘍⁷⁾에 대한 檢液의 潰瘍發生抑制效果는 胃液中의 酸分泌의 抑制와 pepsin排出量の 抑制效果 등 自己消化抑制에 起因하는 것으로 思料되며 앞으로 繼續 檢討되어야 한다.

小腸內容物の 移動速度는 腸搖動運動과 腸內容物の 流動性에 의하여 決定되며 이 腸內容物の 移動速度는 非吸收性으로 매우 容易하게 判別할 수 있는 色彩를 갖는 標識物質 즉 活性炭이나 BaSO₄와 같은 物質이 利用되어 진다.⁵⁵⁾ 本 實驗에서는 BaSO₄를 利用하여 생쥐의 小腸輸送能에 대한 效果와 大腸輸送能을 檢討하였다. 小腸輸送能은 생쥐에 BaSO₄懸濁液을 經口投與한 後 常法에 따라 開腹하여 BaSO₄懸濁液의 移動距離로부터 小腸輸送能을 算出하였다. 檢液 2,500mg/kg投與群에서는 對照群에 비하여 19.5%의 有意性 있는 小腸輸送能 促進效果가 認定되었다. 大腸輸送能 역시 BaSO₄懸濁液을 經口投與한

후 생쥐의糞便으로 BaSO₄가 排泄되는 時間으로 測定하였으며 檢液投與로 大腸輸送能에 대하여 별다른 影響을 미치지 못함을 알 수 있었다. 以上の 實驗結果로 미루어 보아 大建中湯은 消化器系 平滑筋의 非正常的인 收縮에 대하여 抑制效果가 認定되었고, 胃液分泌物抑制 效果와 胃酸分泌抑制 및 pepsin 排出量 抑制效果 등에 起因하는 幽門結紮潰瘍에 대해서 潰瘍抑制 效果가 認定되었으며, 또한, 小腸管輸送能 促進效果가 認定되었다. 따라서 大建中湯의 理論的, 臨床的 效果와 實驗動物을 利用한 實驗結果가 近致됨을 알 수 있었다.

V. 結 論

大建中湯의 抗潰瘍 效能을 實驗的으로 究明하기 爲하여 實驗動物에 煎湯液 濃縮抽出物을 投與하여 Acetylcholine chloride와 Barium chloride 投與時 摘出回腸管과 前胃切片에 대한 檢液의 拮抗作用實驗, 幽門結紮 및 indomethacine 으로 誘發된 潰瘍發生 抑制實驗, 胃液分泌量 및 遊離酸度, 總酸度, pepsin排出量 抑制作用實驗, 大·小腸輸送能實驗 등을 통하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 생쥐 摘出回腸管에 Acetylcholine chloride 와 Barium chloride 投與로 인한 收縮作用에 대하여 檢液投與結果 濃度依存的인 拮抗效果를 보였으며, 特히 檢液 1×10^{-2} g/ml의 濃度에서 各各 77.5%와 100%의 強한 抑制效果를 나타냈다.

2. 흰쥐의 前胃切片에 Acetylcholine chloride 와 Barium chloride 投與로 인한 收縮作用에 대하여 檢液投與結果 濃度 依存的인 拮抗效果를 보였으며, 檢液 2×10^{-2} g/ml에서 各各 80.0%와 95.2%의 抑制效果를 나타냈다.

3. 幽門 結紮潰瘍에 대하여 檢液 1,250mg/kg

투여군에서는 대조군에 비하여 16.7%의 抑制率을 보였으나 有意性은 認定되지 않았고, 檢液 2,500mg/kg 투여군에서는 38.9%의 有意性 있는 潰瘍發生抑制效果가 認定되었다(P<0.05).

4. Indomethacine 투여로 유발된 潰瘍發生 抑制效果는 檢液 1,250mg/kg 투여군, 檢液 2,500mg/kg에서 각각 1.8%, 3.7%의 抑制效果를 나타냈으나 모두 有意性은 認定되지 않았다.

5. 胃液分泌量, 遊離酸度, 總酸度 및 pepsin 排出量 抑制效果에 있어, 檢液 2,500mg/kg 투여군에서는 遊離酸度(P<0.001), 總酸度(P<0.05), pepsin排出量(P<0.01)에 있어서 有意性 있는 抑制效果가 나타났고, 胃液分泌量에 대해서는 抑制效果를 나타냈으나 有意性은 認定되지 않았으며, 檢液 1,250mg/kg 투여군에서는 胃液分泌量, 總酸도에 있어서 抑制效果를 나타냈고 遊離酸度 및 pepsin排出量은 促進效果를 나타냈으나 모두 有意性이 認定되지 않았다.

6. 小腸輸送能에 대한 作用에서는 BaSO₄懸濁液을 經口投與時 檢液 1,250mg/kg 투여군에서는 2.0%의 促進效果가 있었으나 有意性은 認定되지 않았고, 檢液 2,500mg/kg 投與群에서는 19.5%의 有意性 있는 促進效果가 認定되었다(P<0.01).

7. 大腸輸送能에 대한 作用에서는 BaSO₄懸濁液을 經口投與時 檢液 1,250mg/kg 투여군에서는 移動時間이 0.3% 감소되었고, 檢液 2,500mg/kg 投與群에서는 移動時間이 2% 증가되었으나 모두 有意性이 認定되지 않았다.

以上の 實驗結果과 大建中湯의 理論的, 臨床的 效果와 實驗動物을 利用한 實驗結果가 近致됨을 보이며 特히 이 處方은 虛寒型의 消化性潰瘍 患者에게 抗潰瘍效果 및 胃腸管機能 活性에 臨床的인 效果가 있을 것으로 思料된다.

參考文獻

1. 金燦浩 : 保健年鑑, 서울, 保健新聞社, 1990, p.142.
2. 柳泰佑 : 保健年鑑, 서울, 保健新聞社, 1996, p.290.
3. 宋垠燮 : 成人保健, 서울, 螢雪出版社, 1995, p.152.
4. 柳東俊 外 10名 : 胃腸病百科, 서울, 瑞音出版社, 1995, pp.17, 46, 47, 51, 52, 57, 58, 92~96, 102~106.
5. 김중숙 : 消化性潰瘍, 서울, 圖書出版 高麗醫學, 1995, pp.45, 93~97, 99, 225.
6. 閔榮日 : 腹痛의 診斷學, 서울, 一潮閣, 1995, pp.134~137.
7. Shay 外 10名 : A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat, Gastroenterology.5, 1945, p.43.
8. 柳基遠 外 10名 : 脾系內科學, 서울, 그린文化社, 1991, pp.238~239, 244~247.
9. 醫學教育研修院編 : 家庭醫學, 서울, 서울大學敎出版部, 1993, pp.234~236.
10. 陳貴廷, 楊思樹 : 實用中西醫結合診斷治療學, 서울, 一中社, 1992, p.437.
11. 方藥中 外29名 : 實用中醫內科學, 上海, 上海科學技術出版社, 1986, pp.204-227, 526~537.
12. 安徽中醫學院編 : 中醫臨床手冊, 安徽, 安徽科學技術出版社, 1979, pp.117~118.
13. 河北新醫大學醫敎部編 : 簡明中醫學, 香港, 商務印書館, 1972, pp.255~258.
14. 隆泉書局編 : 中醫臨床診療百科全書, 台北, 大台北出版社, 1977, pp.264~265.
15. 柳逢夏 : 六君子湯의 效能에 關한 實驗的研究, 서울, 慶熙大大學院, 1984.
16. 朴東遠, 柳基遠 : 錢氏異功散의 效能에 關한 實驗的研究, 서울, 慶熙醫學 vol4, 1988, pp.441~452.
17. 金勁宅 : 歸脾湯이 흰쥐의 胃潰瘍에 미치는 影響, 서울 慶熙大大學院, 1982.
18. 金隆朝 : 內消散역기스가 實驗的潰瘍에 미치는 影響, 이리, 圓光大大學院, 1984.
19. 洪起赫 : 內消散과 加味內消散이 胃液分泌및 胃潰瘍에 미치는 影響, 서울, 慶熙大大學院, 1986.
20. 金英俊 : 手拈散이 胃潰瘍및 鎮痛에 미치는 影響, 서울 慶熙大大學院, 1986.
21. 鄭載淑 : 三黃枳朮丸의 潰瘍抑制效果에 關한 實驗的研究, 原州, 尙志大大學院, 1996.
22. 李珍燮 : 半夏瀉心湯, 生薑瀉心湯및 甘草瀉心湯의 效能에 關한 實驗的 比較研究, 서울, 慶熙大大學院, 1989.
23. 韓圭彦 : 平陳湯의 效能에 關한 實驗的研究, 서울, 慶熙大大學院, 1991.
24. 李尙仁 外 : 方劑學, 서울, 永林社, 1990, p.149~150.
25. 申佶求 : 申氏本草學, 서울, 壽文社, 1982, pp.1, 318, 576.
26. 辛民敎 : 臨床本草學, 서울, 永林出版社, 1988, pp.166, 179, 260, 271.
27. 蔡仁植 : 傷寒論譯論, 서울, 高文社, 1980, p.375.
28. 高木敬次郎, 小澤光 : 藥物學實驗, 東京, 南山堂, 1970, p.109.
29. Vane, J. R.: A sensitive method for the assay of 5-hydroxytryptamine, Br. J. Pharmacol.12, 1957, p.344.
30. 久保道德, 野上眞里, 西村ゆみ, 森浦俊次, 有地 滋 : 生藥の基源.修治. 品質に關する研究 (第1報), 日藥學雜誌, 103(4), 1983, p.442.
31. Adami, E., Marrazzi-Uberti, E. and Turba, C : Arch. Int. Pharmacodyn.143, 1964, p.113.
32. 久保道德, 三浦俊次, 松田秀秋 : 生藥.맘シ의 藥理活性研究(第1報), 日藥學雜誌, 109(8), 1989, p.592.
33. 齊藤寬子, 今西健一, 岡部 進 : Aloe抽出成分 Aloctin의 라트의 胃液 分泌及び各種實驗胃

- 損傷に對る效果, 日藥學雜誌, 109, 1989, p. 335.
34. Anson, M. L. The estimation of catechin with hemoglobin and the partial purification of catechin, *J. Gen. Physiol.* 21, p.79, 1938.
35. Bergmeyer, H. V. Method of Enzymatic Analysis, Vol. 1. Academic Press, 1974, p.1046.
36. Y. Ishi, H. Tanizawa, C. Ikemoto and Y. Takino : Studies of Aloe. I. Cathartic Effects, *YAKUGAKU ZASSHI*, 101(3), p.254, 1981.
37. Y. Ishi, H. Tanizawa and Y. Takino : Studies of Aloe. II. Mechanism of Cathartic Effect, *YAKUGAKU ZASSHI*, 108(9), 1988, p.904.
38. 金東輝 : 最新診斷과 治療, 서울, 藥業新聞出版社, 1986, pp.153~155.
39. 劉渡舟, 外 2名 : 金匱要略詮解, 天津, 天津科學技術出版社, 1984, p.96~97.
40. 李克光 : 金匱要略, 北京, 人民衛生出版社, 1989, pp.253~256.
41. 楊向輝 : 金匱要略注釋, 台北, 國立編譯館, 1975, pp.121~122.
42. 尹吉榮 : 東醫臨床方劑學, 서울, 明寶出版社, 1992, p.292.
43. 汪詡庵 : 醫方集解, 台北, 文光圖書有限公司, 1975, pp.204~205.
44. 徐彬 : 金匱要略論注(中國醫學大系 2卷), 서울, 鼎談出版社, 1987, p.734.
45. 吳謙 : 醫宗金鑑, 서울, 大成文化社, 1991, pp.501~502.
46. 陳修園 : 金匱方歌括, 上海, 上海科學技術出版社, 1991, p.56.
47. 段光周, 外 2名 : 金匱要略手冊, 重慶, 科學技術文獻出版社重慶分社, 1988, pp.29, 461, 462.
48. 萬友生, 楊扶國 : 喻嘉言醫學三書, 南昌, 江西人民出版社, 1984, pp.436~437.
49. 朱甲眞 : 國譯皇漢醫學(3卷), 서울, 癸丑文化社, 1990, pp.280~284.
50. 大塚敬節 : 症候에 依한 漢方治療의 實際, 서울, 杏林出版, 1974, pp.463~466.
51. 矢數道明 : 韓方處方解說, 大邱, 東洋綜合通信教育院出版部, 1986, pp.387~392.
52. 許鴻源, 許昭信 : 圖解常用漢方方劑, 臺北, 華安出版社, 1980, pp.222~223.
53. 鶴見介藤, 藤村 一, 安部 彰 : 1-(m-chlorophenyl)-3-N, N-dimethylcarbamoyl-5-methoxypyrazole (PZ-177) の一般藥理作用, 日藥理誌, 1976, p.41.
54. 임승욱, 外 12名 : 胃腸疾患 治療用 醫藥造成物(DWP 301)의 一般 藥理作用, 應用藥物學會誌2, 1994, p.347.
55. 久保田和彦, 外 3名 : 基礎藥理學實驗, 東京, 南江堂, 1987, p.97.
56. E. J. S. Boyd, K. G. Wormsley : Gastroenterology, J. Edward Berk, W. B. Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto, 1985, pp.10~13.
57. 柳浦才三 : 圖說藥理學, 株式會社 朝倉書店, 東京, 1979, p.256.