

원 저

平胃分消飲의 Indomethacin 유발 위점막 손상에 대한 효과

백태현

상지대학교 한의과대학

The Effects of *Pyeongwibunsoeum* Extract on Indomethacin-induced Gastric Mucosal lesions

Tae-Hyeun Baek

College of Sangji Oriental Medicine, Dept. of Internal medicine

Objectives : This study was carried out to investigate the anti-ulcer effects of *Pyeongwibunsoeum* extract and *Misoprostol* on indomethacin-induced gastric mucosal lesions of mice.

Methods : Experimental groups were classified into non-treated group, non-administered group, *Misoprostol*-administered group and *Pyeongwibunsoeum*-extract-administered group.

This study examined the morphological change, distribution of mast cells and apoptic cells, PNA reaction, COX-1, BrdU, NF-B p50, COX-2, IL-2R-, and ICAM-1 of gastric mucosa.

Results :

1. The hemorrhagic erosion of gastric mucosa was reduced in the *Misoprostol*-administered and *Pyeongwibunsoeum*-extract-administered groups.

2. The *Misoprostol*-administered group and *Pyeongwibunsoeum*-extract-administered group showed positive reaction on the PNA distribution.

3. The distribution of apoptic cells, activity of NF-B p50, COX-2, IL-2R-, and ICAM-1 decreased in both the *Misoprostol*-administered group and *Pyeongwibunsoeum*-extract-administered group.

4. The *Misoprostol*-administered and *Pyeongwibunsoeum*-extract-administered groups showed increase on COX-1, BrdU.

Conclusions : As the results indicate, hemorrhagic erosion of gastric mucosa were reduced in both the *Misoprostol*-administered and *Pyeongwibunsoeum*-extract-administered groups, and severe inflammatory reaction of gastric mucosa was reduced. The effects on the *Pyeongwibunsoeum*-extract-administered group were superior to those on the *Misoprostol*-administered group.

Pyeongwibunsoeum extract can be widely administered for gastric ulcer disease in clinical treatments. (*J Korean Oriental Med* 2003;24(2):94-108)

Key Words: gastric erosion, apoptosis, proliferation, PNA, ICAM-1

서론

- 접수 : 2003년 2월 25일 · 논문심사 : 2003년 3월 19일
- 채택 : 2003년 4월 18일
- 교신저자 : 백태현, 강원도원주시 우산동 상지대학교 부속한방병원 283번지 (Tel. 011-282-0068, E-mail: white@mail.sangji.ac.kr)
- 이 논문은 2003년도 상지대학교 교비지원에 의해 연구됨.

일반적으로 점막근층을 침범하지 않은 병변은 미란(erosion)이라고 하고, 점막하 조직을 침범하는 병변은 궤양이라고 부르나 궤양이라 함은 양자를 일컫

는 말이다.¹²⁾ 이는 주로 1차 보호장벽인 점액분비세포의 손상으로 기인되는데, 이러한 점액분비의 손상은 위산 (gastric acid)과 pepsin의 분비증가, 점막 혈액 흐름의 차단, 내재성 prostaglandins 분비 감소, 세포분열의 억제 등이 원인이 된다³⁾.

임상적으로 이러한 위궤양은 약물 음식 등에 의한 외부적 위험인자, 유전적 요인, 정신적 요인등에 의하여 발생되는데 유문부나 소만각에 잘 발생되며 크기가 수 mm에서 수 cm까지 다양하다. 그 증상으로는 심하부나 상복부의 동통이 위주가 되며 공복통 토산 탄산 등이 나타나기도 하며 합병증으로 위출혈, 유문부협착, 위천공 등이 발생하기도 한다^{12,4)}.

한의학적인 측면에서 이러한 위궤양은胃痛 胃脘痛 心下痛 혹은 吞酸 嘔雜 등의 범주에 속한다.憂思 惱怒 情懷不暢 肝氣鬱滯 등의 情志所傷, 飢飽無常 或暴飲暴食 등의 飲食所傷, 素體脾胃虛弱 先天稟受不足 或胃病經久不愈 등으로 인한 脾胃虛弱 등을 그 원인으로 보고 舒肝理氣 和胃止痛, 溫陽益氣建中 活血化瘀 養陰益胃 등의 치료법을 활용하고 있다^{4,5)}.

위궤양의 치료효과에 대한 연구는 조직학적 생화학적 면역학적 유전자적 연구가 활발히 진행되고 있는데 임상에서 치료효과가 탁월한 平胃分消飲에 대한 연구보고는 없는 실정이다.

이에 저자는 위점막 손상에 대하여 去痰濕 兼行氣之劑인 平胃分消飲과 항궤양 치료제인 misoprostol과의 치료효과를 연구하기 위해 인위적인 위점막 손상을 유도하여 나타난 위 점막의 일반적인 형태, 표면상피세포, 복합당질 (PNA), 점막보호인자 (COX-1), 염증관련매개물질 (NF-κB p50, COX-2), 세포성면역 (IL-2R-α), 세포기용 (ICAM-1), 세포자기살해 (TUNEL), 세포분열 (BrdU) 등의 변화를 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

실험재료 및 방법

1. 실험동물

대한실험동물센터에서 분양받은 태령 4주된 BALB/c 수컷 생쥐를 무균사육장치내에서 2주일동안

적응시킨 후 체중 20g된 생쥐를 선별하여 사용하였다. 실험동물은 대조군(이하 CON군), 위점막 손상유발군(이하 GE군), 위점막 손상유발 후 Misoprostol 투여군(이하 MA군), 위점막 손상유발 후 平胃分消飲 투여군(이하 PB군)로 나누었다. 각 군은 다시 위점막 손상 유발 후 1일, 3일, 5일로 세분화되었으며, 각 군당 10마리를 배정하였다.

2. 위점막 손상 유발

위점막 손상을 유발하기 위해서 indomethacin (Sigma, USA)을 0.9% NaCl이 포함된 70% 에탄올에 희석시킨 후 10 mg/kg를 GE군, MA군 그리고 PB군에 5일 동안 경구 투여하였다.

3. Misoprostol의 투여

위점막 손상 후 MA군에 Misoprostol (Cytotec, Searle Korea)을 생리식염수에 희석시킨 다음 40μg/kg량씩 5일 동안 경구투여 하였다.

4. 平胃分消飲 추출액의 제조와 투여

東醫寶鑑에 나오는 平胃分消飲⁶⁾ 2첩을 증류수 500 ml에 넣고 2시간 동안 전탕한 후 여과하였다. 그 여액을 rotary evaporator를 이용하여 50 ml으로 감압농축하여 PB군에 위점막 손상 유발 후 매일 2.5 ml/kg을 5일 동안 경구투여 하였다.(Table 1)

5. 위조직 표본제작

위점막 손상 유발 후 1일, 3일, 5일이 경과되었을

Table 1. The amount and composition of *Pyeongwibunsoeum* extract

韓藥名	生藥名	重量(g)
半夏	Pinelliae rhizoma	3.8
白朮	Atractylodis Macrocephalae rhizoma	3.8
陳皮	Citri pericarpium	3.8
厚朴	Magnoliae cortex	3.8
黃連	Coptidis rhizoma	3.0
青皮	Citri reticulatae viride pericarpium	3.0
枳殼	Aurantii fructus	3.0
甘草	Glycyrrhizae radix	1.9
總量		26.1

때 sodium pentobarbital 용액으로 마취한 후 vascular rinse와 10% 중성 포르말린용액 (neutral buffered formalin : NBF)으로 심장관류고정을 실시하였다. 위 몸통(body)을 적출하여 실온에서 24시간동안 10% NBF에 고정하였다. 고정된 조직은 통상적인 방법으로 paraffin에 포매한 후 5 µm 두께의 연속절편으로 제작되었다. 위점막의 일반적인 형태변화를 관찰하기 위해 연속절편을 hematoxylin과 eosin에 염색한 후 광학현미경(BX50. Olympus, Japan)으로 관찰하였다. 한편 Semi-thin 절편 제작은 절취된 피부 절편을 1/2 Karnovsky 용액에 선고정한 후 1% OsO4 용액에 후고정하였다. Uranyl acetate에 90분 동안 염색한 후 통상적인 방법으로 epon에 포매하였다. ultramicrotome(LKB, Nova)으로 990nm 두께로 절편을 만들어 toluidine blue로 염색한 후 광학현미경으로 표면점액 세포 (surface mucose cell)의 변화를 관찰하였다.

6. 조직화학적 변화 관찰

1) 위점막내 침윤세포 변화 관찰

위점막에 출혈성 침식주변의 침윤세포의 분포 변화를 조사하기 위해 Phloxine-tartrazine 염색법을 실시하였다. Mayer's hematoxylin에 5분간 핵 염색한 후 phloxine 용액 30분간 반응시켰다. 그런 다음 tartrazine 용액에서 분별 후 광학현미경으로 관찰하였다. 한편 본 염색을 실시한 조직은 심장관류 고정 없이 조직 적출 후 바로 10% NBF로 고정 처리하였다.

2) 점액분비세포의 분포 변화 관찰

위산에 의한 자가분해(autolysis) 방벽작용과 관련된 중성점액질 (neutral mucin)을 분비하는 표면점액 세포의 변화를 조사하기 위해서 periodic acid-schiff reaction (PAS) stain를 실시하였다. 우선 periodic acid에서 5분간 반응시킨 후 Schiff reagent에서 15분 동안 처리하고, sulfurous rinse에서 각 2분씩 3회 세척한 후 Hematoxylin에서 1분 동안 대조 염색하였다. 염색된 절편은 광학현미경으로 관찰되었다.

3) 비만세포의 분포 변화 관찰

위점막 손상시 비만세포 변화를 관찰하기 위해 Luna's method를 실시하였다. 우선 5 µm 연속절편을

aldehyde fuchsin에 30분간 염색한 후 Weigert's iron hematoxylin과 methyl orange solution에 각각 1분, 5분 동안 대조 염색하여 광학현미경으로 관찰하였다.

7. 면역조직화학적 변화 관찰

1) 복합당질의 분포 변화 관찰

복합당질 (glycoconjugate)인 Peanut Agglutinin (PNA ; Sigma, USA)의 점막에서의 분포 변화를 조사하기 위해 lectin을 이용한 면역조직화학적 염색을 실시하였다. 우선 조직을 실온에서 1% bovine serum albumin (BSA)에 30분간 처리한 다음 1:100으로 희석된 biotinylated anti PNA (Sigma)에 4°C incubation chamber내에서 24시간 동안 반응시켰다. Avidin biotin complex (ABC : Vector Lab, USA)에 1시간 동안 실온에서 반응시킨 후 0.05% 3,3'-diaminobenzidine (DAB : Sigma)과 0.01% HCl이 포함된 0.05M tris-HCl 완충용액 (pH7.4)에서 발색시킨 후, hematoxylin으로 대조 염색하여 광학현미경으로 관찰하였다. lectin 반응의 강도는 - (음성), + (약한), ++ (중간정도의 양성) 그리고 +++ (강한 양성) 등으로 표시하였다.(Table 2)

2) 점막내 cyclooxygenase-1 분포 변화

점막상피세포의 보호기전에 관여하는 cyclooxygenase-1 (COX-1)의 분포변화를 관찰하기 위한 면역조직화학적 염색을 실시하였다. 우선 절편을 proteinase K (20 µg/ml, DAKO, Denmark)에 5분 동안 proteolysis 과정을 거친 후 blocking serum인 10% normal goat serum (DAKO)에서 1시간 동안 반응시켰다. 그리고 1차 항체인 rabbit anti-mouse COX-1 (1:250, Chyman, USA)에 4°C humidified chamber에서 48시간 동안 반응시켰다. 그런 다음 2차 항체인 goat anti-rabbit IgG (1:100, DAKO)에 4°C humidified chamber에서 24시

Table 2. Sugar specificities and inhibitory carbohydrates of lectins

Lectin	Optimum dilution	Sugar specificity
PNA	10 µg/ml	galactosyl-β-1,3-N-acetylgalactosamine

간 동안 반응시켰다. 이후 과정은 위에 기술한 면역조직화학적 염색법과 동일하였다.

3) 점막내 세포증식 변화

점막내 세포증식의 변화를 관찰하기 위해 BrdU를 이용한 면역조직화학적 염색을 실시하였다. 우선 실험동물에서 조직을 적출하기 5시간 전, 3시간 전, 1시간 전에 생리식염수에 녹인 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU, Sigma) 50 mg/kg을 복강주사하였다. 얻어진 연속절편은 4 °C와 37 °C의 2N HCl용액에서 각각 20분씩 반응시켜 DNA-denaturation을 일으켰다. 0.1M borate 완충용액 처리로 안정시킨 후 비특이적 면역반응을 억제하기 위해 0.01%의 proteinase K가 포함된 normal goat serum (1:20)에 1시간동안 반응시켰다. 그런 다음 1차 항체인 mouse anti-mouse BrdU (1:50, Amersham, UK)에 4 °C incubation chamber내에서 48시간 반응시켰고 이후 과정은 위에 기술한 면역조직화학적 염색법과 동일하였다.

4) 염증관련 매개물질의 변화

점막내 염증관련 신호에 관여하는 nuclear factor (NF)- κ B p50와 cyclooxygenase (COX)-2의 변화를 관찰하기 위해 rabbit anti-mouse NF- κ B p50 (1:200, Santa Cruz Biotech) 그리고 rabbit anti-mouse COX-2 (1:500, Chyman, USA) 항체를 이용한 면역조직화학적 염색을 실시하였다.

5) 세포성 면역 변화

점막내 세포성 면역반응의 변화를 관찰하기 위해 세포성 면역매개 사이토카인 (cytokine)인 인터루킨 (interleukin:IL)-2의 분포변화를 조사하기 위해서 rat anti-mouse CD25R- α (1:200, Pharmingen) 항체를 이용한 면역조직화학적 염색을 실시하였다.

6) 세포기용 변화

점막내 세포기용에 관여하는 세포부착분자 (intercellular adhesion molecule: ICAM)-1의 분포변화를 관찰하기 위해 rabbit anti-mouse ICAM-1 (CD54 : Serotec) 항체를 이용한 면역조직화학적 염색을 실시하였다.

8. Apoptosis 변화 관찰

Apoptotic 세포의 분포변화를 조사하기 위해 *in situ* apoptosis detection kit (Apoptag, Intergen, USA)를 이용한 TUNEL (terminal deoxynucleotid transferase-mediated dUTP-biotin nick-end labelling) 방법을 실시하였다. 먼저 조직 절편을 proteinase K에 5분간 proteolysis 시킨 다음 equilibration buffer에서 20초간 처리하였다. 그런 다음 strength TdT enzyme (36 μ l TdT enzyme : 72 μ l reaction buffer)을 처리하여 37 °C의 humidified chamber에서 1시간 동안 반응시킨 후 strength stop/wash buffer에서 10분 동안 처리하였다. Anti-digoxigenin-peroxidase에 1시간 동안 반응시킨 후 DAB를 처리하였다. Hematoxylin으로 대조염색한 후 광학현미경으로 관찰하였다.

9. 영상분석과 통계처리

면역조직화학과 TUNEL 염색 결과의 수치화를 위해 Optimas 5.2 (Optima Co., USA)를 이용한 영상분석 (image analysis)을 실시하였다. 영상분석 결과는 Sigma Plot 4.0 (Sigma)을 통한 student *T* test로 유의성을 검증하였다.

실험결과

1. 일반적인 위점막내의 형태변화

GE군의 위점막에서는 심각한 출혈성 침식 (hemorrhagic erosion)이 관찰되었다 (Fig. 1, 4). 이러한 점막손상부위에서 연접복합체 소실과 세포소기관의 손상이 확인된 점액분비세포 뿐만 아니라 (Fig. 5) 많은 수의 벽세포 (parietal cell)와 주세포 (chief cell)의 유실도 관찰되었다. 특히 일부지역에서는 주세포 분포 지역인 기저부 (basement membrane)까지 확장된 궤양 (ulcer)도 나타났다. 이러한 위점막 손상은 시간이 경과할수록 더 심각한 것으로 관찰되었다. 한편 위점막 손상 유발 후 Misoprostol을 투여한 MA군 (Fig. 2, 7)과 平胃分消飲를 투여한 PB군 (Fig. 3, 9)에서는 GE군에 비해 심각한 출혈성 침식은 관찰되지 않았다. 즉 일부 지역을 제외한 대부분의 지역에서 CON

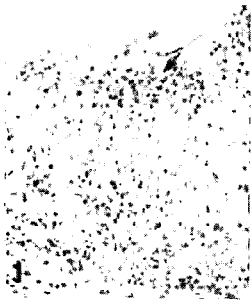


Fig. 1. The morphology of gastric mucosa from GE mice at days 5 after gastropathy elicitation. The aggregation of leucocytes (arrow) in hemorrhagic erosions evoked region are seen. H & E. $\times 200$.



Fig. 2. The morphology of gastric mucosa from MA mice at days 5 after gastropathy elicitation. The partial hemorrhagic erosions are seen. H & E. $\times 200$.

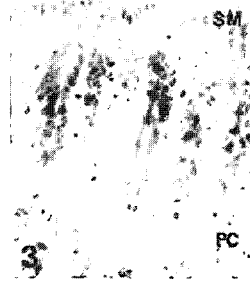


Fig. 3. The morphology of gastric mucosa from PB mice at days 5 after gastropathy elicitation. The hemorrhagic erosions were disappeared. H & E. $\times 200$. SM, surface mucous cell; PC, parietal cell, H & E. $\times 200$.

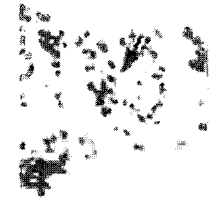


Fig. 4. The morphology of gastric mucosa from GE mice at days 5 after gastropathy elicitation. The noticeable increase of RBC (arrow) in base of hemorrhagic erosion evoked region were seen. Phloxine-tartrazine. $\times 200$.



Fig. 5. The magnification of damaged apical surface in gastric mucosa from GE mice at days 5 after gastropathy elicitation. Toluidine blue. $\times 1000$



Fig. 6. The morphology of gastric mucosa from MA mice at days 5 after gastropathy elicitation. The decrease of RBC (arrow) in partial hemorrhagic erosion evoked region were seen. Phloxine-tartrazine. $\times 200$.

군에서 보이는 정상적인 위 점막조직 형태가 관찰되었다. 즉 정상적인 점액분비세포의 배열이 나타났는데 이웃한 표면상피세포의 연결복합체가 유지되었으며, 자유면쪽 세포질에서 점액원과립이 관찰되었다. 또한 벽세포와 주세포의 손상은 일어나지 않았다. 그러나 이러한 경향은 MA군보다 PB군에서 더 잘 관찰되었다.

2. 조직화학적 변화

1) 위점막내 침윤세포 변화

GE군의 출혈성 침식이 일어난 주변에는 적혈구염주, 중성호성백혈구를 비롯한 과립백혈구와 림프구의 침윤이 증가된 것으로 관찰되었다 (Fig. 4). 이러한 침윤은 위점막 상층뿐만 아니라 기저부까지 확산되어 있으며, 이 지역은 주로 과립백혈구 침윤이 두드러졌다. MA군과 PB군에서는 간간히 점막고유판에서 백혈구와 혈관내 적혈구가 관찰될 뿐 GE군에서 나타나는 과도한 침윤은 관찰되지 않았으며 PB군이 MA군에 비해 침윤세포의 수가 적었다(Fig. 6, 8).

2) 점액 분비세포의 변화

GE군의 출혈성 침식 주변의 점막 상피에서는 표면점액세포가 관찰되지 않았다 (Fig. 10). MA군과 PB군에서는 세포상층부에 분비과립이 가득찬 표면점액세포가 대부분의 표면상피에서 나타났으며, 이러한 배열은 CON군과 유사하였다 (Fig. 11, 12). 그러나 일부 MA군에서는 표면상피세포 배열의 유실이 관찰되었다.



Fig. 7. The magnification of damaged apical surface in gastric mucosa from MA mice at days 5 after gastropathy elicitation. The repair of apical surface damage were seen. Toluidine blue. $\times 1000$



Fig. 8. The morphology of gastric mucosa from PB mice at days 5 after gastropathy elicitation. The aggregation of RBC (arrow) were decreased than MA. Phloxine-tartrazine. $\times 200$.



Fig. 9. The magnification of damaged apical surface in gastric mucosa from PB mice at days 5 after gastropathy elicitation. The apical surface damage were disappeared. Toluidine blue. $\times 1000$

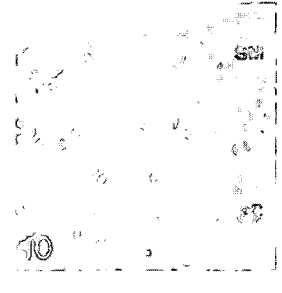


Fig. 10. The configuration of neutral mucose secreted cell in gastric mucosa from GE mice at days 5 after gastropathy elicitation. The disappearance of surface mucose cell were observed. PAS. $\times 400$.

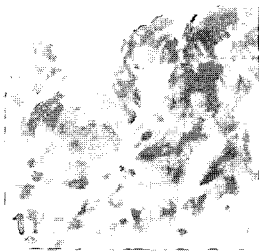


Fig. 11. The configuration of neutral mucose secreted cell in gastric mucosa from MA mice at days 5 after gastropathy elicitation. The surface mucose cell (arrow) were observed except hemorrhage evoked region. PAS. $\times 400$.



Fig. 12. The configuration of neutral mucose secreted cell in gastric mucosa from PB mice at days 5 after gastropathy elicitation. The configuration of surface mucose cell (arrow) seen as same as normal feature. PAS. $\times 400$.

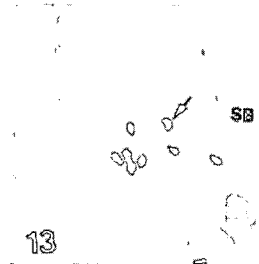


Fig. 13. The distribution of mast cell in gastric submucosa from GE mice at days 5 after gastropathy elicitation. The increase of infiltrated mast cell (arrow) were observed. lower square, magnification of degranulated type mast cell; SB, submucosa. Luna's method. $\times 200$.

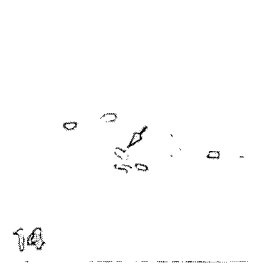


Fig. 14. The distribution of mast cell in gastric submucosa from MA mice at days 5 after gastropathy elicitation. The decrease of infiltrated mast cell (arrow) were observed. Luna's method. $\times 200$.

3) 비만세포의 변화

GE군의 출혈성 침식주변의 기저부와 점막하층(submucosa)에서는 비만세포의 증가하였다(Fig. 13). 특히 탈과립형(degranulated type)이 다수를 차지했다. MA군과 PB군에서는 GE군보다 적은 분포를 점

막하층에서 보였으며, 기저부로 이주한 비만세포는 관찰되지 않았다(Fig. 14, 15). 그러나 PB군에서 관찰된 비만세포는 대부분이 과립형(granulated type)인 반면, MA군은 많은 수가 탈과립형이었다.



Fig. 15. The distribution of mast cell in gastric submucosa from PB mice at days 5 after gastropathy elicitation. The infiltrated mast cell cell (arrow) were decreased than MA Luna's method. $\times 200$.

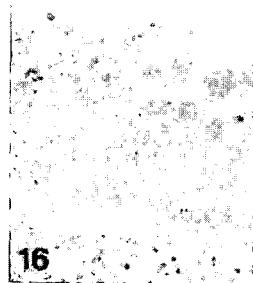


Fig. 16. The immunohistochemical stain for PNA in gastric mucosa from GE mice at days 5 after gastropathy elicitation. The PNA positive reaction in region of hemorrhagic erosion were disappeared. $\times 200$.

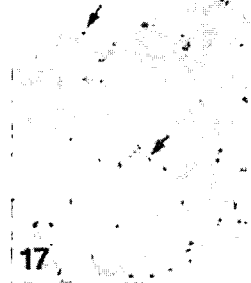


Fig. 17. The immunohistochemical stain for PNA in gastric mucosa from MA mice at days 5 after gastropathy elicitation. The PNA positive reaction (arrow) were appeared. $\times 200$.



Fig. 18. The immunohistochemical stain for PNA in gastric mucosa from PB mice at days 5 after gastropathy elicitation. The distribution of PNA positive reaction (arrow) were seen as same as normal feature. $\times 200$.



Fig. 19. The magnification of PNA positive reaction in chief cell on Fig. 18. $\times 400$.

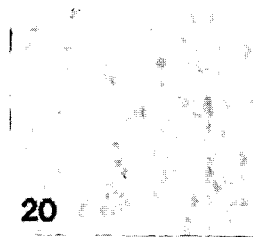


Fig. 20. The immunohistochemical stain for COX-1 in apical gastric mucosa from GE mice at days 5 after gastropathy elicitation. The COX-1 positive cells in region of hemorrhagic erosion were disappeared. $\times 200$.

서 양성반응이 없었고, 주로 벽세포의 핵주변부 세포질에서만 강한 양성반응이 관찰되었다 (Fig. 16). MA군과 PB군에서는 CON군과 유사한 분포양상을 보였으며 (Fig. 17, 18), 특히 주세포의 자유면쪽 미세음모에서 뚜렷한 PNA 양성반응이 나타났다 (Fig. 19).(Table 3)

2) 점막내 COX-1 분포 변화

표면점액분비세포가 분포하는 점막상층(apical surface)에서 COX-1 양성반응세포는 세포질에서 강한 양성반응을 보이는 것으로 관찰되었는데, GE군에서는 위 점막 손상 유발 후 COX-1 양성반응세포의 분포가 $23491 \pm 920/200000$ pick cell 인 CON군에 비해 $9293 \pm 46/200000$ pick cell로 60.4% 감소하였다 (Table 4, Fig. 20). MA군과 PB군에서의 COX-1 분포 감소는 GE군에 비해 적은 것으로 관찰되었는데 MA군은 44.9% 감소한 $12946 \pm 194/200000$ pick cell이었으며 (Table 4, Fig. 21), PB군은 2.3% 감소한 $22947 \pm 247/200000$ pick cell로 관찰되었다 (Table 4, Fig. 22). PB군의 COX-1의 분포는 MA군에 비해 177.2%나 많았다.

3. 면역조직화학적 변화

1) 복합당질의 분포 변화

CON군에서의 PNA반응은 표면점액세포, 일부 벽세포의 세포질 그리고 주세포의 자유면쪽 미세음모에서 강한 PNA 양성반응을 보였다. 그러나 GE군에서는 표면점액세포와 주세포의 자유면쪽 미세음모에

Table 3. The effect of PB extract administration on PNA distribution in gastric mucosa of mice at days 5 after gastropathy elicitation

LECTIN	POSITION	GROUP			
		CON	GE	MA	PB
PNA	surface mucous cell	+++	-	++	+++
	neck mucous cell	-	-	-	-
	parietal cell	+	+++	+	+
	chief cell	+++	-	++	+++

Abbreviation : -, negative; +, weak; ++, moderate; +++, strong; CON, No treated mice; GE, mice with gastropathy elicitation; MA, misoprostol administered mice with gastropathy elicitation; PB, Pyeongwibunsoeum administered mice with gastropathy elicitation

Table 4. The image analysis of immunohistochemistry and TUNEL in KBT treated murine stomach with gastropathy.

Antibody	CON	Gastropathy		
		GE	MA	PB
COX-1	23491 ± 92	9293 ± 46	12946 ± 194*	22947 ± 247**
BrdU	2367 ± 85	87 ± 7	426 ± 25*	1987 ± 78**
NF-κB p50	4936 ± 68	27400 ± 745	9626 ± 517*	5843 ± 412**
COX-2	2726 ± 70	9730 ± 819	3252 ± 169*	3075 ± 94**
IL-2R-α	550 ± 45	8205 ± 513	1695 ± 87*	1229 ± 47**
ICAM-1	1524 ± 75	11142 ± 513	8546 ± 419*	2409 ± 145**
TUNEL	2237 ± 85	29287 ± 987	19668 ± 749*	3966 ± 328**

(image analysis for 200000 particles / range of intensity : 50 - 150)

Abbreviation : M ± S.D, Mean ± Standard Deviation; *, P < 0.05 compared with GE; **, P < 0.05 compared with MA

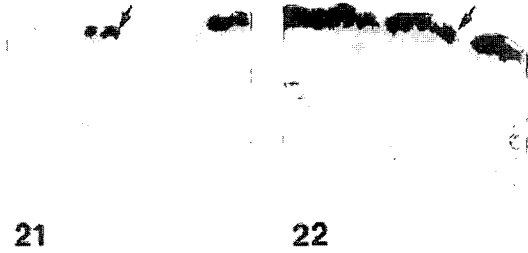


Fig. 21. The immunohistochemical stain for COX-1 in apical gastric mucosa from MA mice at days 5 after gastropathy elicitation. The increase of COX-1 positive cells (arrow) were appeared. × 200.

Fig. 22. The immunohistochemical stain for COX-1 in apical gastric mucosa from PB mice at days 5 after gastropathy elicitation. The COX-1 positive cells (arrow) were increased than MA. × 200.

3) 세포증식 변화

점막의 세포증식중인 세포에서 관찰되는 BrdU 양성반응세포는 위샘오목 (gastric pit) 기저부 세포의 핵에서 강한 양성반응을 보이는 것으로 관찰되었다. GE군에서는 위 점막 손상 유발 후 시간의 경과할수

록 분포가 감소하였는데, BrdU 양성반응세포의 분포는 2367 ± 85/200000 pick cell인 CON군에 비해 87 ± 7/200000 pick cell로 96.3% 감소하였다 (Table 3, Fig. 26). 이에 반해 MA군과 PB군에서의 BrdU 분포 감소는 GE군에 비해 적은 것으로 관찰되었다. MA군은 82.0% 감소한 426 ± 25/200000 pick cell이었으며 (Table 3, Fig. 27), PB군은 16.1% 감소한 1987 ± 78/200000 pick cell로 관찰되었다 (Table 3, Fig. 28). PB군의 BrdU의 분포는 MA군에 비해 366.4%나 많았다.

4) 염증관련 매개물질의 변화

점막상피에서 관찰되는 NF-κB p50 양성반응세포는 세포질에서 강한 양성반응을 보이는 것으로 관찰되었는데, 위점막 손상 유발 후 NF-κB p50 양성반응세포의 분포가 증가하였다. 이러한 분포 증가는 GE군에서 CON군에 비하여 455.1% 증가한 27400 ± 745/200,000 pick cell로 관찰되었다 (Table 4, Fig. 29). MA군과 PB군에서는 GE군에 비해 NF-κB p50 양성반응 세포의 증가가 적었는데, MA군은 95% 증가한 9626 ± 517/200,000 pick cell로 (Table 4, Fig. 30), PB

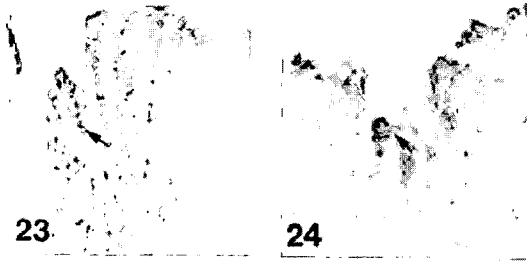


Fig. 23. The distribution of apoptotic cells in apical gastric mucosa from GE mice at days 5 after gastropathy elicitation. The TUNEL positive cells (arrow) in region of hemorrhagic erosion were remarkably increased. $\times 200$.

Fig. 24. The distribution of apoptotic cells in apical gastric mucosa from MA mice at days 5 after gastropathy elicitation. The decrease of TUNEL positive cells (arrow) were appeared. $\times 200$.

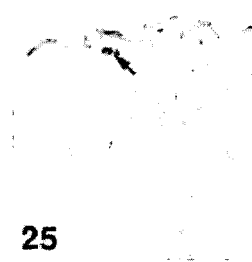


Fig. 25. The distribution of apoptotic cells in apical gastric mucosa from PB mice at days 5 after gastropathy elicitation. The TUNEL positive cells (arrow) were decrease than MA. $\times 200$.

26

Fig. 26. The immunohistochemical stain for cell proliferation in base of gastric pit from GE mice at days 5 after gastropathy elicitation. The BrdU positive cells in region of hemorrhagic erosion were disappeared. $\times 200$.

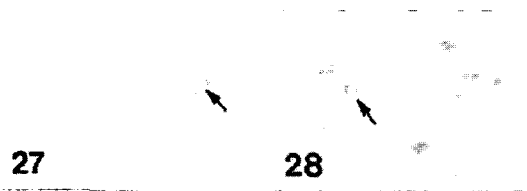


Fig. 27. The immunohistochemical stain for cell proliferation in base of gastric pit from MA mice at days 5 after gastropathy elicitation. The increase of BrdU positive cells (arrow) were appeared. $\times 200$.

Fig. 28. The immunohistochemical stain for cell proliferation in base of gastric pit from PB mice at days 5 after gastropathy elicitation. The BrdU positive cells (arrow) were increased than MA. $\times 200$.

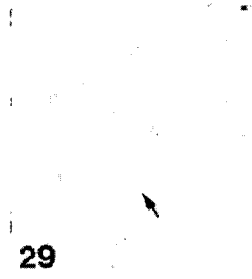


Fig. 29. The immunohistochemical stain for NF- κ B p50 in apical gastric mucosa from GE mice at days 5 after gastropathy elicitation. The NF- κ B p50 positive cells (arrow) in region of hemorrhagic erosion were increased. $\times 200$.

30

Fig. 30. The immunohistochemical stain for NF- κ B p50 in apical gastric mucosa from MA mice at days 5 after gastropathy elicitation. The decrease of NF- κ B p50 positive cells (arrow) were appeared. $\times 200$.

군은 18.4% 증가한 $5823 \pm 412 / 200,000$ pick cell로 관찰되었다 (Table 4, Fig. 31). PB군의 NF- κ B p50 분포는 MA군에 비해 39.3%나 적었다. 한편 점막상피에서 관찰되는 COX-2 양성반응세포는 세포질에서 강한 양성반응을 보이는 것으로 관찰되었는데, 위점

막 손상 유발 후 COX-2 양성반응세포의 분포가 증가하였다. 이러한 분포 증가는 GE군에서 CON군에 비하여 256.9% 증가한 $9730 \pm 819 / 200,000$ pick cell로 관찰되었다 (Table 4, Fig. 32). MA군과 PB군에서는 GE군에 비해 COX-2 양성반응 세포의 증가가 적었

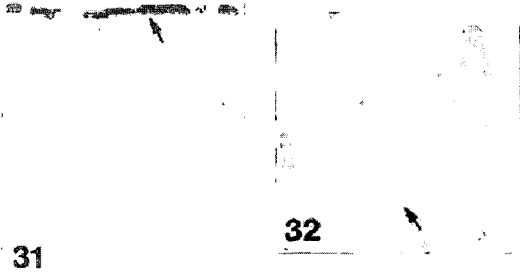


Fig. 31. The immunohistochemical stain for NF-κB p50 in apical gastric mucosa from PB mice at days 5 after gastropathy elicitation. The NF-κB p50 positive cells (arrow) were decreased than MA. ×200.

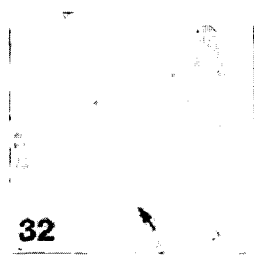


Fig. 32. The immunohistochemical stain for COX-2 in apical gastric mucosa from GE mice at days 5 after gastropathy elicitation. The COX-2 positive cells in (arrow) region of hemorrhagic erosion were increased. ×200.

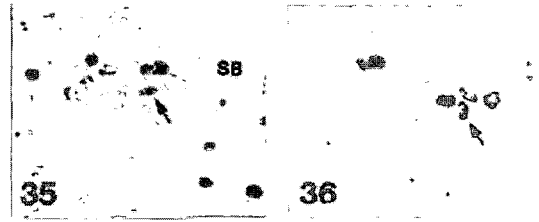


Fig. 35. The immunohistochemical stain for IL-2R-α in submucosa from GE mice at days 5 after gastropathy elicitation. The IL-2R-α positive cells in (arrow) region of hemorrhagic erosion were increased. ×200.

Fig. 36. The immunohistochemical stain for IL-2R-α in submucosa from MA mice at days 5 after gastropathy elicitation. The decrease of IL-2R-α positive cells (arrow) were appeared. ×200.

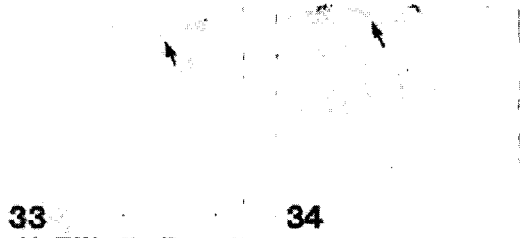


Fig. 33. The immunohistochemical stain for COX-2 in apical gastric mucosa from MA mice at days 5 after gastropathy elicitation. The decrease of COX-2 positive cells (arrow) were appeared. ×200.

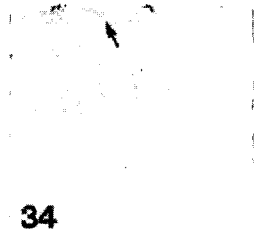


Fig. 34. The immunohistochemical stain for COX-2 in apical gastric mucosa from PB mice at days 5 after gastropathy elicitation. The COX-2 positive cells (arrow) were decreased than MA. ×200.

는데, MA군은 19.3% 증가한 3252±169/200,000 pick cell로 (Table 4, Fig. 33), PB군은 12.8% 증가한 3075±94/200,000 pick cell로 관찰되었다 (Table 4, Fig. 34). PB군의 COX-2 분포는 MA군에 비해 5.6%나 적었다.

5) 세포성 면역 변화

점막하층에서 관찰되는 IL-2R-α 양성반응세포는 세포질에서 강한 양성반응을 보이는 것으로 관찰되었는데, 위점막 손상 유발 후 시간의 경과할수록 IL-2R-α 양성반응세포의 분포는 증가하였다. 이러한 분포 증가는 GE군에서 CON군에 비하여 1391.8% 증가한 8205±513/200,000 pick cell로 관찰되었다 (Table 4, Fig. 35). MA군과 PB군에서는 GE군에 비해 IL-2R-α 양성반응 세포의 증가가 적었는데, MA군은 208.2% 증가한 1695±87/200,000 pick cell로 (Table 4, Fig. 36), PB군은 123.5% 증가한 1229±47/200,000 pick cell로 관찰되었다 (Table 4, Fig. 37). 한편 PB군의 IL-2R-α 분포는 MA군에 비해 27.5%나 적었다.

6) 세포기용 변화

점막고유층에서 관찰되는 ICAM-1 양성반응세포는 세포질에서 강한 양성반응을 보이는 것으로 관찰되었는데, 위점막 손상 유발 후 시간의 경과할수록 ICAM-1 양성반응세포의 분포는 증가하였다. 이러한 분포 증가는 GE군에서 CON군에 비하여 6311.0% 증가한 11142±824/200,000 pick cell로 관찰되었다 (Table 4, Fig. 38). MA군과 PB군에서는 GE군에 비해

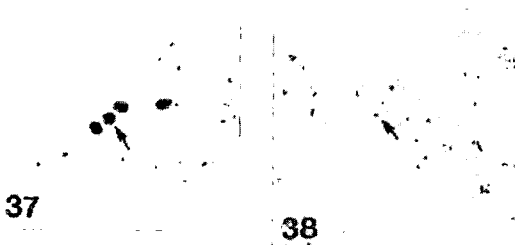


Fig. 37. The immunohistochemical stain for IL-2R- α in submucosa from PB mice at days 5 after gastropathy elicitation. The IL-2R- α positive cells (arrow) were decreased than MA. $\times 200$.

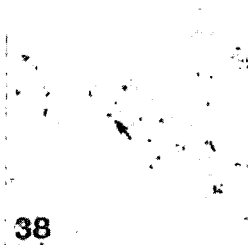


Fig. 38. The immunohistochemical stain for ICAM-1 in apical gastric mucosa from GE mice at days 5 after gastropathy elicitation. The ICAM-1 positive cells in (arrow) region of hemorrhagic erosion were increased. $\times 200$.



Fig. 39. The immunohistochemical stain for ICAM-1 in apical gastric mucosa from MA mice at days 5 after gastropathy elicitation. The decrease of ICAM-1 positive cells (arrow) were appeared. $\times 200$.

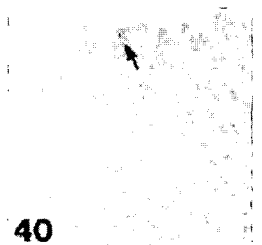


Fig. 40. The immunohistochemical stain for ICAM-1 in apical gastric mucosa from PB mice at days 5 after gastropathy elicitation. The ICAM-1 positive cells (arrow) were decreased than MA. $\times 200$.

ICAM-1 양성반응 세포의 증가가 적었는데, MA군은 460.8% 증가한 $8546 \pm 419/200,000$ pick cell로 (Table 4, Fig. 39), PB군은 58.1% 증가한 $2409 \pm 145/200,000$ pick cell로 관찰되었다 (Table 4, Fig. 37). 한편 PB군의 ICAM-1 양성반응세포 분포는 MA군에 비해 27.5%나 적었다.

4. 점막내 세포자기살해

CON군에서는 표면점액분비세포가 분포하는 점막상층 (apical surface)에서 TUNEL 양성반응세포는 핵에서 강한 양성반응을 보이는 것으로 관찰되었는데, 위 점막 손상 유발 후 TUNEL 양성반응세포의 분포가 증가하였다 이러한 분포 증가는 GE군에서 CON군에 비하여 1209.2% 증가한 $29287 \pm 987/200,000$ pick cell로 관찰되었다 (Table 4, Fig. 23). MA군과 PB군에서는 GE군에 비해 TUNEL 양성반응 세포의 증가가 적었는데, MA군은 630.4% 증가한 $19668 \pm 749/200,000$ pick cell로 (Table 4, Fig. 24), PB군은 77.3% 증가한 $3966 \pm 328/200,000$ pick cell로 관찰되었다 (Table 4, Fig. 25). 한편 PB군의 TUNEL 양성반

응세포 분포는 MA군에 비해 79.8%나 적었다.

고 찰

위점막 (gastric mucosa)과 점막하 조직의 결손 (hemorrhage infarct and erosion)은 궤양(ulcer)을 주도하며, 주로 1차 보호장벽인 점액분비세포의 손상으로 기인된다. 이러한 점액분비의 손상은 위산 (gastric acid)과 pepsin의 분비증가, 점막 혈액 흐름의 차단, 내재성 prostaglandins 분비 감소, 세포분열의 억제 등이 원인이 된다.³⁾

본 실험에서 GE군의 위점막에서 출혈성 침식과 중성 점액질 분비세포의 유실 등의 점막 손상이 심각하게 일어났으나 MA군과 PB군에서는 GE군에 비하여 심각한 출혈성 침식은 관찰되지 않았으며 일부 지역을 제외한 대부분의 지역에서 CON군에서 보이는 정상적인 위 점막조직 형태가 관찰되었다. 즉 정상적인 점액분비세포의 배열이 나타났는데 이웃한 표면상피세포의 연결복합체가 유지되었으며, 자유면 쪽 세포질에서 점액원과립이 관찰되었다. 또한 벽세

포와 주세포의 손상은 일어나지 않았다. 그러나 이러한 경향은 MA군보다 PB군에서 더 잘 관찰되었다.

이러한 점막보호장벽의 손상 즉, 점막의 mucus와 bicarbonate 보호장벽의 결핍은 prostaglandin의 분비 차단에 의해 발생된 것인데⁷⁾, 이는 COX-1 mRNA 발현억제에 의한 세포내 arachidonic acid의 prostaglandin 전환과정 저해의 결과이다⁸⁾. COX-1는 house-keeping enzyme으로서, 위장관 보호 (gastro-protection), 신장의 혈류조절 및 혈소판 응집과 같은 정상적인 생리적 과정을 유지함으로써 세포의 항상성 (homeostasis)를 유지하는 중요한 역할을 한다⁹⁾. 본실험에서 표면점액분비세포가 분포하는 점막상층 (apical surface)에서 COX-1 양성반응세포는 세포질에서 강한 양성반응을 보이는 것으로 관찰되었는데, GE군에서는 위 점막 손상 유발 후 COX-1 양성반응세포의 분포가 CON군에 비해 60.4% 감소하였다. MA군과 PB군에서의 COX-1 분포 감소는 GE군에 비해 적은 것으로 관찰되었으며 PB군의 COX-1의 분포는 MA군에 비해 177.2%나 많았다.

또한 이러한 조직손상은 점막고유층에 존재하면서 위점막손상의 회복에 관여하는 표층모세혈관망의 손상을 초래하였고¹⁰⁾, 그 결과 그 주변부에서 적혈구 율혈이 관찰되었다. 또한 이러한 모세혈관의 손상은 reperfusion시 허혈성 조직손상을 유발하기도 한다¹¹⁾. 이러한 손상부위에서는 중성호성 백혈구를 비롯한 백혈구, 대식세포, 비만세포 등의 염증관여세포들의 침윤증가도 확인되었다¹²⁾.

위점막내 침윤세포의 변화 관찰에서는 GE군의 출혈성 침식이 일어난 주변에는 적혈구염주, 중성호성 백혈구를 비롯한 과립백혈구와 림프구의 침윤이 증가된 것으로 관찰되었다 (Fig. 4). 이러한 침윤은 위 점막 상층뿐만 아니라 기저부까지 확산되어 있으며, 이 지역은 주로 과립백혈구 침윤이 두드러졌다. MA군과 PB군에서는 간단히 점막고유판에서 백혈구와 혈관내 적혈구가 관찰될 뿐 GE군에서 나타나는 과도한 침윤은 관찰되지 않았으며 PB군이 MA군에 비해 침윤세포의 수가 적었다. 점액 분비세포의 변화 관찰에서는 GE군의 출혈성 침식 주변의 점막상피에

서는 표면점액세포가 관찰되지 않았다. MA군과 PB군에서는 세포상층부에 분비과립이 가득찬 표면점액세포가 대부분의 표면상피에서 나타났으며, 이러한 배열은 CON군과 유사하였다. 그러나 일부 MA군에서는 표면상피세포 배열의 유실이 관찰되었다. 비만세포의 변화 관찰에서는 GE군의 출혈성 침식주변의 기저부와 점막하층 (submucosa)에서 비만세포가 증가하였다. 특히 탈과립형 (degranulated type)이 다수를 차지했다. MA군과 PB군에서는 GE군보다 적은 분포를 점막하층에서 보였으며, 기저부로 이주한 비만세포는 관찰되지 않았다. 그러나 PB군에서 관찰된 비만세포는 대부분이 과립형 (granulated type)인 반면, MA군은 많은 수가 탈과립형이었다.

이러한 점막 손상지역에서는 점막상피세포의 세포 자기살해(apoptosis)와 세포분열 (proliferation)의 변화도 관찰되었다. 이러한 세포분열의 변화는 thymidine analogue인 Brdu를 합성되는 DNA에 끼워 넣은 후 면역조직화학학을 통해 조사되었다.¹³⁾ 점막세포 증식 중에서 관찰되는 BrdU 양성반응세포는 위샘 오목 (gastric pit) 기저부 세포의 핵에서 강한 양성반응을 보이는 것으로 관찰되었다. GE군에서는 위 점막 손상 유발 후 시간이 경과할 수록 분포가 감소하였는데, BrdU 양성반응세포의 분포는 CON군에 비해 96.3% 감소하였다. 이에 반해 MA군과 PB군에서의 BrdU 분포 감소는 GE군에 비해 적은 것으로 관찰되었다. MA군은 82.0% 감소하였고 PB군은 16.1% 감소하였는데 PB군의 BrdU의 분포는 MA군에 비해 366.4%나 많았다. 또한 CON군에서는 표면점액분비세포가 분포하는 점막상층 (apical surface)에서 TUNEL 양성반응세포는 핵에서 강한 양성반응을 보이는 것으로 관찰되었는데, 위 점막 손상 유발 후 TUNEL 양성반응세포의 분포가 증가하였다. 이러한 분포 증가는 GE군에서 1209.2% 증가하였고 MA군과 PB군에서는 GE군에 비해 TUNEL 양성반응세포의 증가가 적었는데, MA군은 630.4% PB군은 77.3% 증가하였으며 PB군의 TUNEL 양성반응세포 분포는 MA군에 비해 79.8%나 적었다.

즉 세포분열을 통해 새로운 점막상피세포의 생성

이 이루어지는데, 본 실험에서는 이러한 세포분열이 감소한 것으로 관찰되었다. 과도한 세포자기살해가 출혈성 침윤지역의 세포에서 발생하여 분열과 세포자기살해의 균형이 무너졌다. 이러한 세포자기살해는 점액분비세포의 oxidative stress와 미토콘드리아 기능 저하, caspase-3 activation, ceramide pathway activation, mitogen activated protein kinase activation 등과 같은 기전을 통해 이루어진 것으로 생각된다.¹⁴⁾

점막손상은 oxygen free radical에 의한 lipid peroxidation (지질과산화)는 세포막의 polyunsaturated fatty acids를 퇴화(degrade)시켜 막구조의 붕괴를 초래하는데 이러한 외부자극에 의한 세포내 산화환원상태 및 외부에서 첨가된 산화제, 항산화제에 의해 nuclear factor (NF)- κ B의 세포내 작용이 유도된다. 이러한 NF- κ B의 조절이 깨어졌을 때 급성 염증상태에 의한 조직손상이 초래된다. 전사인자인 NF- κ B는 세포질내에서 I- κ B라는 inhibitory protein이 부착된 상태로 존재하다가 자극이 오면 I- κ B가 떨어져 나가면서 분해되며 남은 dimer (보통 p50-p65 heterodimer)가 세포질에서 핵으로 이동하게 된다. 이동 후 cytokine, cytokine receptor, cell adhesion molecule, growth factor 등의 발현에 관여하는 유전자의 promoter나 enhancer의 κ B site에 결합함으로써 전사를 유도한다. 본 실험에서는 NF- κ B의 변화를 NF- κ B p50 항체를 이용한 면역조직화학으로 조사한 결과, 점막상피 손상지역에서 급격하게 증가된 양상을 보였는데, GE군에서 CON군에 비하여 455.1% 증가하였다. MA군과 PB군에서는 GE군에 비해 NF- κ B p50 양성반응세포의 증가가 적었는데, MA군은 95% PB군은 18.4% 증가하였으며 PB군의 NF- κ B p50 분포는 MA군에 비해 39.3%나 적었다.

한편 COX-2는 외부자극에 의해 염증이 유발되어 전달되는 과정에서 유도성 동종효소(inducible isoform)로 섬유모세포와 큰포식세포를 포함한 여러 세포에서 발현되어 염증이 일어나는 곳에서 proinflammatory prostaglandin을 과량 방출한다¹⁵⁾. 본 실험에서 위점막 손상 유발 후 COX-2 양성반응세포의 분포가 증가하였다. 이러한 분포 증가는 GE군에

서 CON군에 비하여 256.9% 증가하였다. MA군과 PB군에서는 GE군에 비해 COX-2 양성반응세포의 증가가 적었는데, MA군은 19.3% PB군은 12.8% 증가하였으며 PB군의 COX-2 분포는 MA군에 비해 5.6%나 적었다. 이는 전염증성 물질인 COX-2를 비롯해, 세포성 면역과 세포 기능 등의 과도한 증가를 촉발시켰다. COX-2의 증가가 GE군에서 관찰되었는데, COX-2의 과도한 발현은 IL-2 분비 증가를 통한 세포성 면역연쇄반응 작동을 유발시키게 되었다. 이러한 결과는 점막고유관에서 시작된 염증관여세포의 침식을 점막근판을 지나 점막밑층까지 확대시켰는데, 이는 이미 보고¹⁶⁾된 염증성 협착의 또 하나의 원인이다. 본 실험에서 점막하층에서 관찰되는 IL-2R- α 양성반응세포는 세포질에서 강한 양성반응을 보이는 것으로 관찰되었는데, 위점막 손상 유발 후 시간의 경과할수록 IL-2R- α 양성반응세포의 분포는 증가하였다. 이러한 분포 증가는 GE군에서 CON군에 비하여 1391.8% 증가하였다. MA군과 PB군에서는 GE군에 비해 IL-2R- α 양성반응 세포의 증가가 적었는데, MA군은 208.2% PB군은 123.5% 증가하였으며 PB군의 IL-2R- α 분포는 MA군에 비해 27.5%나 적었다.

한편 이러한 점막 손상시 염증관여세포의 이주에는 세포유착분자(cellular adhesion molecular; CAM)이 관여하게 되는데¹⁷⁾, 본 실험에서도 점막기저부와 점막밑조직의 세동맥주변부에서 ICAM-1 양성반응세포의 분포증가가 확인되었다. 즉 점막고유층에서 관찰되는 ICAM-1 양성반응세포는 세포질에서 강한 양성반응을 보이는 것으로 관찰되었는데, 위점막 손상 유발 후 시간의 경과할수록 ICAM-1 양성반응세포의 분포는 증가하였다. 이러한 분포 증가는 GE군에서 점막고유층에서 관찰되는 ICAM-1 양성반응세포는 세포질에서 강한 양성반응을 보이는 것으로 관찰되었는데, 위점막 손상 유발 후 시간의 경과할수록 ICAM-1 양성반응세포의 분포는 증가하였다. 이러한 분포 증가는 GE군에서 CON군에 비하여 6311.0% 증가하였다. MA군과 PB군에서는 GE군에 비해 ICAM-1 양성반응 세포의 증가가 적었는데, MA군은 460.8% PB군은 58.1% 증가하였으며 PB군의 ICAM-

1 양성반응세포 분포는 MA군에 비해 27.5%나 적었다. 이러한 형상은 소화기 조직손상과 염증 증가시 세포성 면역체계를 자극하여 세포유착분자인 ICAM-1의 발현증가를 유도한다고 이전에 보고되었다.^{15,18)} 그리고 이러한 염증관여세포의 유입은 조직손상을 가속화시키는 결과를 초래할 것으로 생각된다.

한편 MA군과 PB군에서는 COX-1 발현을 통한 prostaglandin의 정상적인 분비는 mucus와 bicarbonate 보호장벽을 유지시켰으며 점막세포의 세포분열 지속과 세포자기살해 감소의 균형이 이루어졌다. 그 결과 GE군의 점막에서 관찰된 과도한 점막세포의 손상과 염증반응은 MA군과 PB에서는 나타나지 않았다. 또한 MA군과 PB군에서는 GE군과는 달리 galactosyl- β -1,3-N-acetylgalactosamine와 관련된 복합당질인 PNA 양성반응의 유지가 점막표면에서 관찰되었는데, 이전의 보고^{19,20)}를 미루어보아 위점막보호에 관여하는 것으로 생각된다. 그러나 MA군에 비해 PB군에서 정상적인 위점막에 더 가까운 형태가 관찰됨으로 미루어보아 치료효과는 MA군보다 PB군이 더 뛰어난 것으로 사료된다.

결론

위점막 손상에 대한 misoprostol과 平胃分消飲의 치료효과를 조사하기 위해 행해진 본 연구는 인위적인 위점막 손상을 유도하여 나타난 위 점막의 일반적인 형태, 표면상피세포, 복합당질 (PNA), 점막보호인자 (COX-1), 염증관련매개물질 (NF- κ B p50, COX-2), 세포성 면역 (IL-2R- α), 세포기용 (ICAM-1), 세포자기살해 (TUNEL), 세포분열 (BrdU) 등의 변화를 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. misoprotol 과 平胃分消飲 투여 후 위점막 손상이 감소되었는데, 平胃分消飲 투여군에서 더 우수한 결과를 보였다.
2. misoprotol 과 平胃分消飲 투여 후 강한 PNA 양성반응이 나타났는데, 平胃分消飲 투여군에서 더 우수한 결과를 보였다.
3. misoprotol 과 平胃分消飲 투여 후 COX-1,

BrdU 활성이 유의하게 증가하였는데, 平胃分消飲 투여군에서 더 우수한 결과를 보였다.

4. misoprotol 과 平胃分消飲 투여 후 NF- κ B p50, COX-2, IL-2R- α , ICAM-1, TUNEL 등의 활성이 유의하게 감소하였는데, COX-2 활성을 제외하고는 平胃分消飲 투여군에서 더 우수한 결과를 보였다.

이상의 결과로 급성 위 점막 손상이 misoprotol과 平胃分消飲 투여 후 완화되었으며, 이로 인해 위 점막내 과도한 염증반응유발이 적었다. 그리고 위점막 손상의 치료효과는 平胃分消飲 투여군이 misoprotol 투여군에 비해 더 나은 것으로 평가되어 그 임상적 활용이 기대되는 바이다.

참고문헌

1. 서울대학교출판국. 소화기학원론. 서울:서울대학교출판부.1998:2
2. 최병진. 소화기질환. 서울:고려의학.1989:97
3. Georg D. Arlt and Maarkus Leyh. Incidence and pathophysiology of peptic ulcer bleeding. *Langenbeck's Arch Surg.* 2001;386:75-81
4. 陳貴廷, 楊思澍. 實用中西醫結合診斷治療學. 서울:一中社.1992:437-441.
5. 何紹奇. 現代中醫內科學. 北京:中國醫藥技術出版社.1991:289-295
6. 許浚. 東醫寶鑑. 서울:南山堂.1994:438.
7. David Y. Graham. NSAID ulcers; prevalence and prevention. *Mod Rheumatol.*2000;10:2-7.
8. Byron Cryer and Michael B. Kimmey. Gastrointestinal side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Am J med.* 1998;105:20-30.
9. Byron Cryer and Andre Dubois. The advent of highly selective inhibitors of cyclooxygenase-a review. *Prostaglandins & other Lipid Mediators.* 1998;56: 341-361.
10. Wallace, J. L., and Granger, D. N.. The cellular and molecular basis of gastric mucosal defense. *FASEB J.* 1996;10:731-740.
11. John L. Wallace. Gastric ulceration ; critical eventsat the neutrophil-endothelium interface. *Can. J. Physiol.*

- Pharmacol. 1993;71:98-102.
12. Kathleen B. Bamford. Chronic gastrointestinal inflammation. *FEMS Immuno Med Microbio.* 1999; 24:161-169.
 13. Martin Kulldorff, Lisa M. McShane, Arthur Schatzkin, Laurence S. Freedman, Michael J. Wargovich, Cindy Woods, Madhu Purewal, Randall W. Burt, Michael Lawson, Donna J. Mateski, Elaine Lanza, Donald K. Corle, Barbara O'Brien, and James Moler. Measuring cell proliferation in rectal mucosa. Comparing bromodeoxyuridine(BrdU) and proliferating cell nuclear antigen(PCNA) assays. *J Clin Epidem.* 2000; 53:875-883.
 14. Peter Ch. Konturek, Tomasz Brozowski, Stanislaw J. Konturek, Astrid Taut, Zbigniew Sliwowski, Jerzy Stachura, and Eckhart G. Hahn. Activation of gene growth factors and cyclooxygenases in rat gastric mucosa during recovery from stress damage. *Europe J Pharmaco.* 1998;342:55-65.
 15. R. Pabst, H. J. Roth, and M. Bailey. Lymphocyte migration in the intestinal mucosa ; entry, transit and emigration of lymphoid cells and the influence of antigen. *Vetrinary Immuno immunopath.* 1999;72: 157-165.
 16. A. H. Zalev, G. W. Gardiner, and R. E. Warren. NSAID injury to the small intestine. *Abdom Imaging.* 1998;23:40-44.
 17. Z. Morise, S. Komatsu, J. W. Fuseler, D. N. Granger, M. Perry, A.C. Issekutz, and M. B. Grisham. ICAM-1 and P-selectin expression in a model of NSAID-induced gastropathy. *Am J Physio.* 1998;27:246-252.
 18. I. Kirman, B. Vainer, and O. H. Nielsen. Interleukin-15 and its role in chronic inflammatory diseases. *Inflamm res.* 1998;47:285-289.
 19. Masaki Kitajima, Mizuhiro Mogi, Tatsuo Kiuchi, Atsushi Shimizu, Masanobu Nakajima, Atsushi Oshima, Hayato Kawakami, and Hiroshi Hirano. Alternation of gastric mucosal glycoprotein in gastric mucosa in stress. A light and electron microscopic study. *J. Clin Gastroenterol.* 1990;12:1-7.
 20. Per Falk, Kevin A. Roth, and Jeffrey I. Gordon. Lectins are sensitive tools for defining the differentiation programs of mouse gut epithelial cell lineages. 1994;266:987-1003.