

지유가 흰쥐의 급성위염 및 소화성 궤양에 미치는 영향

이재준 · 최현숙 · 이정화 · 정창주 · 이명렬[†]

조선대학교 식품영양학과

The Effects of Ethylacetate Fraction of *Sanguisorba officinalis* L. on Experimentally-induced Acute Gastritis and Peptic Ulcers in Rats

Jae Joon Lee, Hyun Suk Choi, Jeong Hwa Lee, Chang Joo Jung and Myung Yul Lee[†]

Dept. of Food and Nutrition, Chosun University, Gwangju 500-759, Korea

Abstract

Sanguisorba officinalis L. has been used as a traditional remedy for arthritis, neuralgia, diarrhea, vomiting, gastric ulcer and gastro-intestinal disorders. This study was performed to investigate the protective effects of ethylacetate fraction of *Sanguisorba officinalis* L. ethanol extract (SOE) on the gastric mucosal damage and gastric ulcer induced by HCl-ethanol, indomethacin, Shay-ligation method, restraint and water-immersion stress, and cysteamine in rats. The experiment animals were divided into four groups: a negative control group (CON), positive control group (cimetidine 100 mg/kg-CMT or omeprazol 100 mg/kg administrated group-OMT), SOE 200 mg/kg administrated group (SOL) and SOE 400 mg/kg administrated group (SOH), respectively. Rats were given an oral or intraduodenal administration of SOE, and all SOE treatment groups compared with the CON significantly inhibited HCl-ethanol-induced acute gastritis and indomethacin-induced gastric ulcers in dose-dependent manner, of which effects were lower in a positive control drug (CMT). The inhibition rates (%) on the acute gastritis induced by HCl-ethanol and the gastric ulcers induced by indomethacin in rats, 17.66% and 48.28% in SOL, 21.71%, and 51.08% in SOH, and 47.26% and 58.26% in CMT compared with CON, respectively. In pylorus ligated rats, the groups of SOE showed decreases in the volume of gastric secretion and acid output. However, no significant differences were observed in the pepsin activity between treated groups. In addition, SOH also depressed gastric ulcers induced by restraint and water-immersion stress and duodenal ulcers induced by cysteamine. These results suggest that *Sanguisorba officinalis* L. has remarkable antagastric ulcer effects and could be developed as a new antagastric ulcer agents.

Key words: antagastric ulcer effects, gastric mucosal damage, protective effects, *Sanguisorba officinalis* L.

서 론

소화성 궤양은 상복부에 동통, 흉통, 위산과다, 위장관 출혈, 경련, 압박감 등을 호소하며 가끔 오심, 구토, 식욕부진, 체중감소 등을 초래하는 질환으로(1), 주요 발병원인으로는 *Helicobacter pylori* 감염, 소염제 등 약물의 과다복용, 불규칙한 식습관, 음주, 정신적·육체적 스트레스(2) 및 위 연동운동의 증가, 위액의 과다분비 및 위점막의 혈류장애 등이 있다(3). 현재 시중에서 사용되고 있는 궤양치료제는 공격인자 억제작용으로 위액의 소화력을 저하시키는 항펩신제, 위액을 중화시키는 NaHCO₃, MgO, CaCO₃, Al(OH)₃ 등 제산제 및 위액의 분비를 억제시키는 항콜린제, 항가스트린제, 점막마취제, muscarine receptor antagonist, H₂-receptor antagonist, H⁺K⁺-ATPase inhibitor 등이 있으며(4), 방어인자 강화작용으로 위점막의 수복을 촉진시키는 prostaglan-

in제 등이 있다. 비스테로이드성 약물(NSAID)에 의한 위궤양 혹은 위점막 손상은 활성 라디칼들의 점막투과도 증가에 의한 위점막 세포의 손상 및 여러 혈구 세포들의 기능 변화에 의한 혈류량 감소와 혈관 내피세포의 손상이 상호 상관성을 가지고 진행되며(5) 이와 같은 증상은 약물의 다량 복용시 더욱 악화된다고 보고되었다(6). 지유(地榆, *Sanguisorba officinalis* L.)는 장미과(Rosaceae)에 속하는 다년생 초본인 오이풀 및 동속근연식물의 뿌리를 건조한 것으로 중국, 일본, 우리나라 전 지역의 산과 들, 특히 산비탈의 습기가 적당한 곳에서 많이 자란다. 성(性)은 미한(微寒), 무독(無毒)하고, 미(味)는 고산삼(苦酸澀)이라 한다(7). 성분으로는 사포닌 배당체, pomolic acid(8), triterpenoides(9), tannin과 관련 화합물인 phenolic acid, sanguisorbic acid dilactone 및 ellagitanins인 sanguins H-1, H-2, H-3(10), ziyuglycoside I(11), glucosyltransferase와 tyrosinase inhib-

[†]Corresponding author. E-mail: mylee@mail.chosun.ac.kr
Phone: 82-62-230-7722. Fax: 82-62-225-7726

itor(12), 볏은 지유로부터 tomentosolic acid(13) 등이 보고되었다. 효능실험으로는 항산화 효과(14), 과민성 알레르기의 예방과 항암 및 항균효과(15,16), 지혈작용(17), HepG2 2.2.15 세포주를 이용한 B형 간염바이러스 증식억제 효과(18), 항불안활성효능(19), 항응고작용(20), 사군자탕합침출지유탕의 항궤양효능(21), 카드뮴에 대한 해독작용(22) 등이 보고되었다. 민가에서 전래되어오는 약용 및 식용식물들은 아직까지 뚜렷한 생리학적 및 독성학적 평가가 이루어지지 않았지만 오랜 기간 동안 효능과 부작용 측면에서 검증이 축적되어 왔으므로 동물실험 등 임상실험을 통하여 그 효과를 평가함은 건강 기능성 식품 및 의약품 개발의 가능성을 검토하는데 있어서 매우 의의가 클 것으로 생각된다. 따라서 본 연구에서는 *in vitro*에서 항산화력이 우수한 지유 에틸아세테이트분획의 항위염 및 궤양작용을 흰쥐에서 실험적으로 다양하게 유발된 급성위염 및 궤양모델에서 기존의 치료제와 비교하고 위액의 pH, 위액분비량 및 총위산분비량에 미치는 영향 등 일부 기전을 검토하고자 하였다.

재료 및 방법

실험재료

지유(地榆)는 2004년 4월 전남 여수지역 야산에서 자생하는 오이풀의 뿌리를 채취하고 수세 후 음건한 것을 세절하여 시료로 사용하였다. 시료를 에탄올로 추출 후 여과하고 여액을 농축하여 n-헥산, 클로르포름, 에틸아세테이트 및 n-부타놀로 계통분획하여 45°C 수욕상에서 rotary vacuum evaporator로 용매를 제거한 후 감압농축하고 건조하였다. 분획물의 농도가 600 ppm이 되도록 대두유에 첨가한 후 Rancimat 676(Metrohm, Swiss)로 분획물 미첨가 유지(soybean oil)를 대조구로 하여 분획물을 첨가한 실험구의 항산화력을 상호 비교하였다. Antioxidant index(AI)는 실험구의 유도기간을 대조구의 유도기간으로 나눈 값으로 구하였다.

실험동물

실험동물은 체중 150~200 g의 Sprague-Dawley(SD)계 수컷 흰쥐로 사육기간중 온도는 23±2°C, 상대습도는 40~70% 및 조명시간은 12시간(7:00~19:00)을 유지하여 2주간 고형배합사료(삼양사료)로 적응시킨 후 난괴법(randomized complete block design)으로 6마리씩을 한 군으로, 음성대조군(생리식염수 1 mL 투여, CON), 시료소량투여군(지유 에틸아세테이트 200 mg/kg 1 mL 투여, SOL), 시료다량투여군(지유 에틸아세테이트 분획 400 mg/kg 1 mL 투여, SOH) 및 양성대조군(대조약물로 cimetidine 혹은 omeprazol 100 mg/kg 1 mL 투여, CMT or OMP)의 4군으로 분류하였다. 시료조제에서 지유 에틸아세테이트분획과 인도메타신은 생리식염수에 용해시킨 후 0.5% CMC에 현탁시켜 사용하였고 기타 시료는 생리식염수에 용해하여 사용하였다. 투여방법

은 유발법에 따라 경구투여, 십이지장내 투여 및 피하주사중 적합한 방법을 선택하여 실시하였고 사료 및 음료수는 자유로이 섭취토록 하였으며 실험 1시간 전에 절수시켜 사용하였다.

HCl-EtOH급성위염

체중 280±20 g의 수컷 흰쥐 6마리를 1군으로 하여 24시간 절식시킨 후 Mizui와 Doteuchi(23)의 방법에 준하여 지유 에틸아세테이트분획(200 mg/kg 혹은 400 mg/kg, 1 mL)을 경구투여한 후 30분에 HCl-ethanol(HCl-EtOH)(60% EtOH에 150 mM HCl 함유) 1 mL를 경구투여하고 절식·절수하에서 1시간 동안 방치하였다. 에테르로 마취하여 위를 적출한 후 유문부를 절찰하고 2% formalin용액 10 mL를 위내에 넣어 10분 동안 고정한 다음 대만부를 절개하여 손상길이(mm)를 micrometer가 부착된 입체현미경(×10) (ZEISS Stemi DV4, Germany)으로 측정하고 그 합을 손상지수로 하였으며 대조약물은 cimetidine(100 mg/kg, 1 mL)을 사용하였다.

Indomethacin위궤양

체중 270±30 g의 수컷 흰쥐 6마리씩을 1군으로 하여 24시간 절식시킨 후 Urushidani 등(24)의 방법에 준하여 지유 에틸아세테이트분획(200 mg/kg 혹은 400 mg/kg) 1 mL를 경구투여한 후 30분에 indomethacin(25 mg/kg)을 피하주사하고 절식·절수하에서 7시간 동안 방치 후 에테르로 마취하여 위를 적출하였다. 손상지수는 HCl-EtOH급성위염에서와 동일한 방법으로 실시하여 구하였고 대조약물로는 cimetidine을 사용하였다.

Shay위궤양

Shay의 방법(25)에 준하여 체중 280±25 g의 수컷 흰쥐 6마리씩을 1군으로 하여 24시간 절식시킨 후 개복하여 유문부를 절찰하고 지유 에틸아세테이트분획(200 mg/kg 혹은 400 mg/kg) 1 mL를 십이지장에서 위내로 주입하고 다시 봉합하였다. 절식·절수하에서 6시간동안 방치한 다음 에테르로 마취하여 위를 적출한 후 위액은 모아 원심분리(4000×g, 15 min)하였고 위는 2% formalin용액에 10분간 담구어 고정하였다. 그 후 대만부를 절개하고 발생된 궤양면적(mm²)을 입체현미경(×10)으로 측정하여 선부위에 손상이 발생되지 않은 경우를 0, 손상면적의 합이 1~5 mm²인 경우를 1, 6~10 mm²인 경우를 2, 11~15 mm²인 경우를 3, 16~20 mm²인 경우를 4, 21~25 mm²인 경우를 5, 26 mm² 이상 또는 천공인 경우를 6으로 궤양지수를 6단계로 분류하여 index로 표시하여(25) 평균을 구하였다. 대조약물로는 omeprazol(100 mg/kg, 1 mL)을 십이지장에서 위내로 투여하였다.

위액의 pH, 분비량, 총위산분비량

상기의 Shay위궤양 유발실험에서 얻은 위액의 상징액을 수거하여 위액분비량과 pH를 측정하였고 위액 1 mL을 취하여 phenolphthalein을 지시약으로 0.01 N-NaOH로 중화적

정하므로써 총산도($\mu\text{Eq}/\text{mL}$)를 측정하였으며, 총산도는 총 위액량을 고려하여 총위산분비량($\mu\text{Eq}/6\text{ hr}$)을 계산한 후 단위시간으로 환산하여 표기하였다(26).

위액의 pepsin활성 측정

Pepsin활성은 Anson(27)의 방법에 준하여 위액 0.01 mL와 25°C의 헤모글로빈 기질용액(hemoglobin) 2 g을 0.06 N-HCl에 녹여 100 mL로 하고 pH 1.8에 맞춘 후 4,000×g에서 15분간 원심분리한 상청액 5 mL와 0.01 N-HCl 0.99 mL를 가하여 37°C에서 20분간 원심분리(4,000×g, 15 min)한 후 5 mL를 취하고 0.5 N-NaOH 10 mL를 가한 다음 1 : 3으로 희석된 Folin-ciocalteau's agent 3 mL를 가하여 5~10분 내에 595 nm에서 흡광도를 측정하였다. 표준용액은 0.2 N-HCl에 용해시킨 tyrosine용액 1 mL에 0.2 N-HCl 4 mL를 가하여 0~1 mM의 농도를 조제하였고, pepsin활성은 mg tyrosine produced/hr로 표기하였다.

구속·수침 스트레스위궤양

최근 스트레스를 이용한 실험연구 모델이 많이 개발된 가운데, 흰쥐의 위궤양 유발은 구속 뿐만 아니라 20°C의 물에 8시간 정도의 수침 스트레스를 병행할 경우 궤양이 더욱 확실하게 유발되며 궤양지수도 높게 나타난다고 보고되었다(28). Hayase와 Takeuchi(29)의 방법에 따라 250±30 g의 흰쥐 6마리를 1군으로 하여 24시간 절식시킨 후 지유 에틸아세테이트분획(200 mg/kg 혹은 400 mg/kg) 1 mL를 경구투여하고 30분이 지난 다음 stress cage에 넣어 수온을 23±1°C로 유지하면서 검상돌기가 물에 잠기도록 물 속에 넣고 10시간 동안 방치하였다. 그 후 에테르 마취하에서 위를 적출하고 2% formalin에 넣어 5분 동안 고정한 후 위의 대만부를 따라 절개한 다음 펼친 후에 임체현미경(×10)으로 발생된 궤양면적(mm^2)을 측정하여 HCl-EtOH급성위염과 동일한 방법으로 궤양억제율을 계산하였다. 대조약물로는 omeprazol 1 mL를 경구투여하였다.

Cysteamine십이지장궤양

실험적으로 흰쥐에서 병리학적 및 병태생리학적으로 인체의 소화성 십이지장궤양과 유사한 궤양을 유발하기란 매우 어렵다. 현재 실험적으로 십이지장궤양 유발에는 cysteamine, propionitrile(30) 및 MPTP(31)가 많이 사용되고 있으나 이 중 cysteamine이 십이지장궤양을 가장 빠른 시간에 유발시킨다. 체중 270±30 g의 수컷 흰쥐 6마리씩을 1군으로 하여 지유 에틸아세테이트분획(200 mg/kg 혹은 400 mg/kg) 1 mL를 경구투여하고 30분 후에 cysteamine(250 mg/kg)을 피하주사하였다. 그 후 18시간 절식시킨 후 에테르 마취하에서 치사시켜 십이지장이 붙은 채로 위를 적출하여 2% formalin으로 5분 동안 고정시킨 후 위부위는 대만부위를 따라 절개하고 십이지장부위는 전벽부위에 따라서 절개하여 Robert 등(32)의 방법에 따라 궤양부위를 임체현미경(×10)으로 측정하였다. 궤양지수는 면적(mm^2)으로 표시

하였고 대조약물로는 omeprazol 1 mL를 경구투여하였다.

급성위염 및 궤양의 억제율

각 시료의 급성위염 및 궤양에 대한 억제효과는 유발실험에서 측정된 손상길이, 궤양지수 및 궤양면적을 다음과 같은 식으로 계산하여 억제율(%)로 나타냈다(33).

$$\text{위손상 억제율(\%)} = \left\{ \frac{\text{대조군의 병변계수} - \text{실험군의 병변계수}}{\text{대조군의 병변계수}} \right\} \times 100$$

통계처리

실험결과는 SPSS package를 이용하여 실험군당 평균±표준오차로 표시하였고 통계적 유의성 검정은 일원배치 분산분석(one-way analysis of variance)을 한 후 p<0.05 수준에서 Tukey(T) test를 이용하여 상호 검정하였다.

결과 및 고찰

분획의 항산화력

지유 에탄올추출물의 항산화력(AI)은 Table 1에 나타난 바와 같이 에틸아세테이트분획 1.62, n-헥산과 클로르포름분획 1.44, n-부타놀분획 1.09로 지유에 함유된 항산화물질은 에틸아세테이트분획에 다량 이행했음을 알 수 있었다.

HCl-EtOH위염에 대한 영향

지유 에틸아세테이트분획이 흰쥐의 HCl-EtOH급성위염에 미치는 영향은 Fig. 1과 같다. HCl-EtOH투여 후 생리식염수만을 투여한 음성대조군(CON)은 위체부와 위저부 등에 선명한 점막손상과 띠모양의 출혈이 관찰되었는데 이는 glandular portion에 출혈에 의한 검붉은 선의 lesion이 발생된 것으로 보여지고 위 전체에 출혈성 점막손상도 관찰되었다. 이 결과는 Vahi 등(34)이 보고한 알콜에 의한 위손상의 육안 소견과 일치하였다. 지유 에틸아세테이트분획 투여군(SOL & SOH)의 위염억제율은 각각 27.7%, 31.7%로 대조약물로 사용된 cimetidine(47.2%)의 억제효과에는 미치지 못했으나 CON에 비해 증가되었는데 이는 손상된 점막이 차츰 수복되어가는 것으로 판단되어진다. HCl-EtOH 급성위염은

Table 1. Antioxidative activities of each fraction of *Sanguisorba officinalis* L. ethanol extract on soybean oil

Fraction	IP ¹⁾	AI ²⁾
Control	3.72	1.00
n-hexane	5.35	1.44
Chloroform	5.34	1.44
Ethylacetate	6.03	1.62
n-butanol	4.06	1.09
Water	3.99	1.07

¹⁾Induction period (IP, hour) of oil was determined by Rancimat test at 110°C.

²⁾Antioxidant index (AI) was expressed as IP of oil containing fraction/IP of control oil.

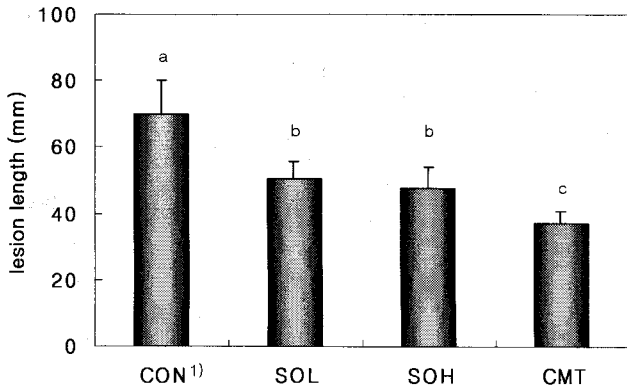


Fig. 1. Effects of ethylacetate fraction of *Sanguisorba officinalis* L. ethanol extract on HCl-ethanol induced acute gastritis in rats.

Acute gastritis was induced by treatment of 1 mL of HCl-ethanol (60% ethanol + 150 mM HCl). Each sample was given orally (po) 1 hr before HCl-ethanol treatment. Animals were sacrificed 1 hr after HCl-ethanol treatment.

¹⁾CON: Saline (1 mL, po), SOL: 200 mg/kg SOE dissolved in saline and suspended with 0.5% CMC (1 mL, po), SOH: 400 mg/kg SOE dissolved in saline and suspended with 0.5% CMC (1 mL, po), CMT: 100 mg/kg cimetidine dissolved in saline (1 mL, po).

Bars are means ± SE of 6 rats per each group. Bars with different letters are significantly different (p<0.05) between groups by Tukey (T) test.

에탄올이 위점막을 직접적으로 자극하여 점막하근층에 부종을 유발하고 국소적으로 일시적인 허혈상태를 유발하므로써 미세혈액순환이 정체되어 발생되며 HCl은 위운동을 항진시켜 급성위염을 더욱 악화시키는 것으로 보고되었다(35). 대조약물인 cimetidine은 thiourea기가 없는 약한 imidazole 염기의 물질로 H₂ 수용체에 길항적으로 작용하므로써 항쾌양효과를 나타내며 벽세포의 histamine수용체에 직접 길항적으로 작용하여 주간이나 야간의 기초위액분비를 억제시킬 뿐 아니라(36) 음식물, 가스 트린, 저혈당 및 미주신경자극에 의한 위산분비도 억제시킨다고 알려져 있다(37).

본 실험에서 지유 에틸아세테이트분획이 투여용량에 관계없이 대조군에 비해 위점막의 손상을 유의적으로 억제시켰는데 이 결과는 Lee(38)의 보고와 같이 지유 에틸아세테이트분획이 위점막 표면에 도달되어 HCl-EtOH에 의한 위점막의 직접적인 자극을 차단하고 위점막의 barrier를 보호하므로써 H⁺이온의 역확산을 방지하며 산소 라디칼을 제거하여(39) 염증을 완화시키고, HCl에 의한 위운동 항진을 완화시켜 분비작용이 억제되어 나타난 것으로 여겨진다.

Indomethacin위궤양에 대한 영향

지유 에틸아세테이트분획이 흰쥐의 indomethacin위궤양에 미치는 영향은 Fig. 2와 같다. CON은 indomethacin투여 3시간 후부터 위점막이 침식되어 위궤양이 유발되었는데 glandular portion에 출혈에 의한 검붉은 선 및 깊게 패인 lesion이 발생되었고 검붉은 선이 길게 나타난 것이 특징적이었다. 이는 Whittle(40)에 의하면 indomethacin투여로 위

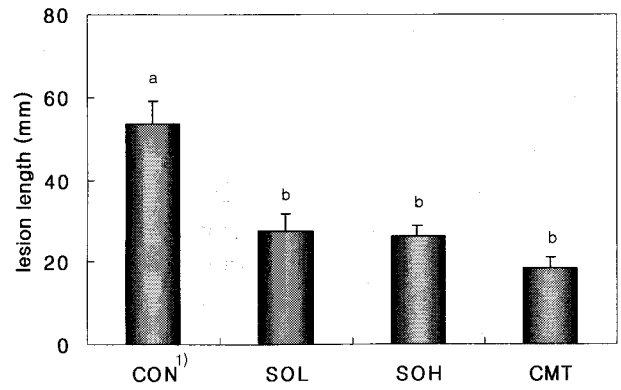


Fig. 2. Effects of ethylacetate fraction of *Sanguisorba officinalis* L. ethanol extract on indomethacin induced gastric ulcers in rats.

Gastric ulcers were induced by giving indomethacin (35 mg/kg, sc). Each sample was given orally 10 min before the subcutaneous administration of indomethacin. Animals were sacrificed 7 hr after indomethacin treatment.

¹⁾See the legend of Fig 1.

Bars are means ± SE of 6 rats per each group. Bars with different letters are significantly different (p<0.05) between groups by Tukey (T) test.

점막 하층까지 손상되어 나타난 형태로서 prostaglandin생합성이 억제되어 나타난 결과이며 이와같은 위궤양은 여러 가지 prostaglandin과 동시에 투여하면 점막 침식이 방지되는 것으로 보고되었다(41). 비스테로이드성 약물(NSAID) 위장관의 점막손상을 유발하는데 주된 원인의 하나로 superoxide(O₂⁻), hydrogen peroxide(H₂O₂), hydroxyl radical (·OH) 등 산소라디칼이 알려져 있으며, 이들은 주로 체내에 침투한 세균, 곰팡이류의 사멸, 표적세포의 파괴, 백혈구에서 분비한 주화성 물질, 단백분해효소 등의 저해제를 불활성화 시키는데 관여한다고 보고되었다(42). 지유 에틸아세테이트분획 투여군(SOL & SOH)의 위궤양억제율은 각각 48.28%, 51.08%로 대조약물로 사용된 cimetidine(58.26%)의 방어효과에는 다소 미치지 못했으나 CON에 비하여 유의성 있는 억제효과를 나타냈다. 이 결과는 Oshima 등(43)의 보고와 같이 지유 에틸아세테이트분획에 함유되어있는 항산화물질이 indomethacin에 의해 생성된 위점막 손상을 억제하여 나타난 것으로 여겨진다.

Shay궤양에 대한 영향

지유 에틸아세테이트분획이 흰쥐의 Shay궤양에 미치는 영향을 나타낸 결과는 Fig. 3과 같다. Shay궤양은 유문부 결찰에 의한 위액의 저류와 위산분비의 항진으로 공격인자와 방어인자의 불균형으로 유발되며, acetylcholine, gastrin, histamine, pepsin, 위산, 담즙산 등은 공격인자로 점액분비, 점막혈류 및 빠른 손상세포 수복 등은 방어인자로 작용하며 그 외 점액과 prostaglandin 등은 소화성 궤양의 방어인자로 작용한다. 지유 에틸아세테이트분획을 십이지장에서 위내로 투여하였을 때 궤양억제율은 SOL이 42.86%로 CON에 비하여 억제되었으나 유의성있는 효과는 아니었으며 용량

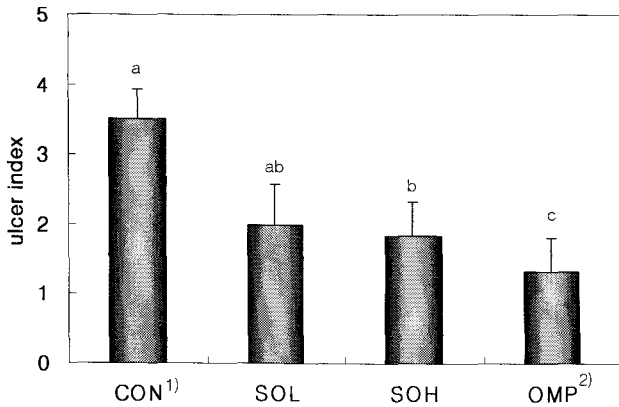


Fig. 3. Effects of ethylacetate fraction of *Sanguisorba officinalis* L. ethanol extract on gastric ulcers in pylorus ligated rats.

Each sample was given intraduodenally immediately after pylorus ligation. Animals were sacrificed after 6 hours since pylorus ligation.

¹⁾See the legend of Fig. 1. ²⁾OMP: Omeprazol dissolved in saline (100 mg/kg, bw/day, 1 mL, id).

Bars are means ± SE of 6 rats per each group. Bars with different letters are significantly different (p<0.05) between groups by Tukey (T) test.

을 증량하여 투여한 SOH는 47.71%로 대조약물인 omeprazol의 저해효과(62.00%)에 미치지지는 못했으나 CON에 비해 유의적인 효과를 나타내었다. 대조약물로 사용된 omeprazol은 강력한 위산분비 억제기능으로(44) 공격인자를 억제하고 H⁺K⁺-ATPase와 비경쟁적 길항작용을 하여 방어인자를 강화하는 궤양치료제로 보고되고 있다. 본 실험에서 지유 에틸아세테이트분획이 대조약물의 저해효과에 근접하는 궤양억제율을 나타냈음은 Shay궤양으로 파괴된 공격인자와 방어인자의 균형이 차츰 회복되어 소화성 궤양이 완화되어 나타난 것으로 판단된다.

위액의 pH, 위액량 및 총위산분비량에 대한 영향

흰쥐의 Shay궤양에서, 지유 에틸아세테이트 분획 투여 6시간 후 위산(공격인자)의 작용과 위벽세포(방어인자)에 미치는 영향을 알아보기 위하여 위액의 pH, 위액량, 총위산분비량 및 pepsin활성을 측정할 결과는 Table 2와 같다. 위액

의 pH는 지유 에틸아세테이트분획을 용량별로 투여했을 때 CON에 비해 약간 감소 경향을 나타냈지만 정상 범위내로 유의성은 인정되지 않았고 용량에 따른 변화를 나타내지 않았으나, OMP는 유의적으로 pH를 감소시켰다. 위액량 및 총위산분비량에서, 지유 에틸아세테이트분획 투여로 32.11%와 47.69%, 24.28%와 34.69%의 감소로 CON에 비하여 유의성있는 효과를 나타냈으며 양성대조군인 OMP(55.69%, 41.62%)에 근접하게 감소되었다. 건강한 성인에서 위액은 본래 자연 치유적인 경향이 강하여 생태조절 기구로 자동 조절되거나 공격인자와 방어인자의 불균형이 심할 경우, 점막의 저항성 및 점막의 혈류장애 또는 점액분비의 감소 등 방어기능이 저하되거나 화학전달 물질인 acetylcholine, gastrin, histamine receptor가 벽세포를 자극하여 위산분비를 촉진하게 되는데(45) 본 실험에서 지유 에틸아세테이트분획 투여에 의한 위액량 및 총위산분비량의 유의한 감소효과는 위산분비가 억제되어(12) 공격인자의 작용이 둔화되어 나타난 작용으로 여겨진다. Pepsin 활성은 지유 에틸아세테이트분획 투여로 CON에 비해 각각 19.55%, 21.45%가 저하되었으나 유의성있는 변화는 아니었다. Pepsin은 출혈 등의 합병증을 동반한 소화성궤양에서 위액의 산도 조절의 판정 기준으로 이용되고 있는 효소로, pH가 증가할수록 단백질 분해효과는 현저히 감소되며 pH 6 이상일 때 비가역적으로 불활성화하게 된다. 그러나 위궤양 중 위액의 산도 변화를 일으키지 않으면서 발생하는 경우가 임상적으로 발견되면서 공격인자로서 pepsin의 역할도 중요시되고 있다(46). 본 실험에서 정상 범위내의 pH에서 지유 에틸아세테이트분획 투여로 pepsin활성이 저하됐음은 pepsin에 대한 직접적인 작용도 예견되나 이에 대한 체계적인 실험이 요구된다.

수침·구속 스트레스위궤양에 대한 영향

지유 에틸아세테이트분획이 수침·구속 스트레스로 유발되는 위궤양에 미치는 영향을 나타낸 결과는 Fig. 4와 같다. 흰쥐를 구속과 함께 23±1°C의 물에 8시간 정도의 수침 스트레스를 가한 전 실험군의 위점막 상태를 조사한 결과 출혈을 동반한 궤양이 형성됨을 관찰할 수 있었고 대부분의 궤양은 위선에 생겼으며 유문부와 식도 부근에서는 거의 궤양을 관

Table 2. Effects of ethylacetate fraction of *Sanguisorba officinalis* L. ethanol extract on gastric secretion in pylorus ligated rats

Treatment ¹⁾	Dose (mg/kg, i.d.)	No. of rats	pH	Volume (mL/6 hr)	Acid output (μEq/6 hr)	Pepsin activity (μg tyrosine/mL)
CON	-	6	1.53±0.02 ^a	5.20±0.47 ^{2)a3)}	549.83±33.49 ^a	11.56±1.72 ^{2)a3)}
SOL	200	6	1.61±0.05 ^a	3.53±0.20 ^b	416.34±28.66 ^b	9.30±0.54 ^a
SOH	400	6	1.68±0.06 ^a	2.72±0.17 ^b	359.12±23.53 ^b	9.08±0.65 ^a
OMP	100	6	1.92±0.08 ^b	2.30±0.55 ^b	320.98±24.21 ^b	9.64±0.84 ^a

Following pylorus ligation under ether anesthesia, animals were sacrificed 6 hours later with full anesthesia. The stomachs were excised and the gastric juice was collected. Following centrifugation of gastric fluid (4000×g, 15 min), the volume of gastric juice and pH were determined. The activity was measured by titrating with 0.01 N-NaOH using phenolphthalein as indicator. The test sample was given intraduodenally immediately after pylorus ligation.

¹⁾See the legend of Fig. 1. ²⁾Values are means±SE of 6 rats per each group.

³⁾Values with different superscripts in the same column are significantly different (p<0.05) between groups by Tukey (T) test.

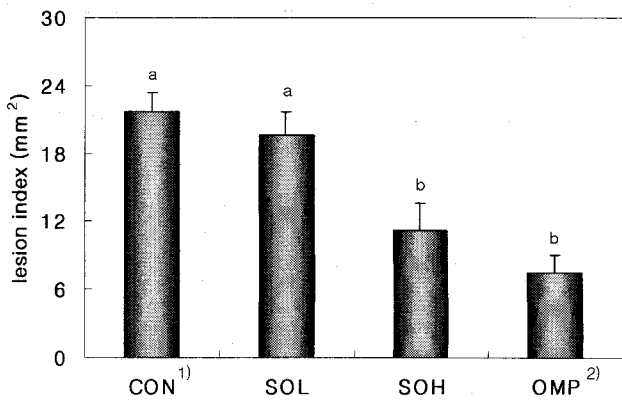


Fig. 4. Effects of ethylacetate fraction of *Sanguisorba officinalis* L. ethanol extract on water immersion stress induced gastric lesions in rats.

Gastric ulcers were induced by immersing animals into the water bath ($23 \pm 1^\circ\text{C}$) up to the xiphoid process. Each sample was given orally 10 minutes before stress. Animals were sacrificed after 8 hours since immersion into the water bath.

¹⁾See the legend of Fig. 1.

Bars with different letters are significantly different ($p < 0.05$) between groups by Tukey (T) test.

찰할 수 없었다. CON의 경우 깊고 넓은 궤양이 다수 관찰되었으며 여러 궤양이 모여 깊은 궤양을 형성하기도 하였다. 위선의 대부분에 고루 궤양이 분포되어 있었으며 미란성 출혈도 관찰되었다.

수침·구속 스트레스위궤양은 미주신경의 흥분에 의한 위산 분비와 위운동 항진, 혈류장애 등으로 궤양이 형성된다고 보고되었다(47). SOL는 궤양억제율이 9.23%로 CON와 유사하게 출혈을 동반한 깊은 궤양이 관찰되었으나 용량을 증량하여 투여한 SOH는 CON에 비해 궤양의 깊이도 얕아졌고 출혈을 동반한 궤양도 감소되어 유의적인 억제율을 나타내었다. 건강한 점막을 유지하기 위해서는 풍부한 혈액의 공급과 적당한 점액 분비 및 표면의 안정을 유지하기 위한 상피세포의 빠른 수복이 필수조건이며, 그 중 스트레스에 의한 위병변을 설명하는데 있어서 중요하게 대두되고 있는 것이 위점막 혈류 흐름의 감소인데 스트레스하에서 발생하는 위점막 미세순환의 장애에서 혈액점도가 중요한 역할을 한다고 알려져 있다(48).

Cysteamine십이지장궤양에 대한 영향

흰쥐에 스트레스성 궤양유발제인 cysteamine을 피하주사하고 지유 에틸아세테이트분획을 투여 후 18시간 동안 절식시킨 다음 위 및 십이지장을 적출하여 십이지장궤양 형성을 관찰한 결과는 Fig. 5와 같다. CON의 경우 유문부에서 1 cm 부위인 십이지장구부 점막면에 적갈색의 큰 궤양이 관찰되었다. 흰쥐에 cysteamine을 투여하면 위산 분비가 증가되고 혈중 gastrin농도가 상승되어 위내용의 배출시간이 지연되므로써 십이지장구부 상피세포 용모의 흡수능이 저하되며 그 결과 HCO_3^- 분비가 감소하게 된다. 이 결과 십이지장의 산중화능 감소로 십이지장내의 pH가 저하되기 시작

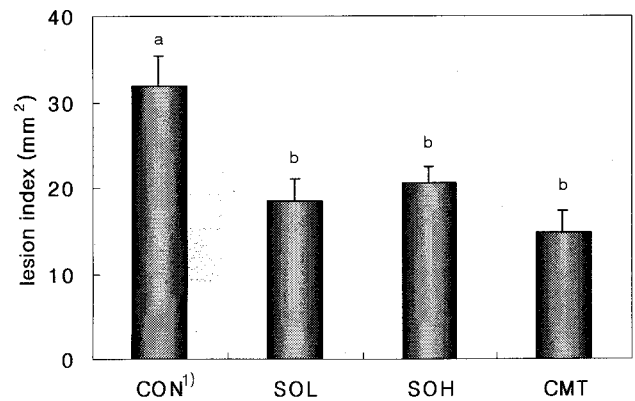


Fig. 5. Effects of ethylacetate fraction of *Sanguisorba officinalis* L. ethanol extract on cysteamine induced gastric lesions in rats.

Gastric lesions were induced by giving cysteamine (250 mg/kg, sc). Each sample was given orally after cysteamine was administered subcutaneously. After animals were fasted for 18 hours.

¹⁾See the legend of Table 2.

Bars with different letters are significantly different ($p < 0.05$) between groups by Tukey (T) test.

하고 십이지장강내로 H^+ 가 역확산되어 십이지장궤양이 발생된다고 보고되었다(49). Cysteamine궤양에서 CMT는 유발된 십이지장 궤양을 CON에 비해 54%정도 억제하여 우수한 항궤양효과를 나타냈고 시료투여군인 SOL 및 SOH는 CMT보다 우수하지는 않았으나 약 35~42%정도의 억제율을 나타냈다. 본 실험에서 지유 에틸아세테이트분획이 CON에 비해 십이지장구부 점막면에 유발된 적갈색변조의 색깔도 옅어지고 궤양지수도 줄어들어 항궤양효과를 나타냈는데, 이 결과에서 지유 에틸아세테이트분획은 십이지장궤양의 방어인자로 작용함으로써 cysteamine에 대한 감수성을 완화시켰을 가능성이 시사된다.

요 약

본 실험에서 흰쥐에 실험적으로 급성위염, 위궤양 및 십이지장궤양을 유발하고 지유 에틸아세테이트분획을 투여하여 항위염 및 항궤양에 미치는 영향을 검토하였던 바 다음과 같은 결과를 얻었다. 지유 에탄올 추출물을 n-헥산, 클로로포름, 에틸아세테이트 및 n-부타놀과 물로 계통분획하여 농축하고 *in vitro*에서 항산화력을 측정한 결과 에틸아세테이트분획이 가장 우수하였다. 지유 에틸아세테이트분획(SOL & SOH)의 HCl-EtOH급성위염에 대한 억제율은 각각 27.7%, 31.7%로 대조약물로 사용된 cimetidine(CMT, 47.2%)의 억제효과에는 미치지 못했으나 CON에 비해 우수하였다. Indomethacin유발 위궤양에서, SOL & SOH의 위궤양억제율은 각각 48.28%, 51.08%로 대조약물로 사용된 CMT(58.26%)의 억제효과에는 미치지 못했으나 CON에 비하여 유의성 있는 억제효과를 나타냈다. Shay 위궤양에서, 지유 에틸아세테이트분획을 십이지장에서 위내로 투여하였을 때 궤양

억제율은 SOL이 42.86%로 CON에 비하여 억제되었으나 유의성있는 효과는 아니었으며, 용량을 증량하여 투여한 SOH는 47.71%로 대조약물인 omeprazol(OMP)의 저해효과(62.00%)에 미치지지는 못했으나 CON에 비해 유의적인 효과를 나타내었다. 위액량 및 총위산분비량에서, 지유 에틸아세테이트분획 투여로 CON에 비하여 32.11%와 47.69%, 24.28%와 34.69%의 감소로 유의성있는 효과를 나타냈으며 OMP(55.69%, 41.62%)에 근접하게 감소되었다. Pepsin 활성은 지유 에틸아세테이트분획 투여로 CON에 비해 각각 19.55%, 21.45%가 저하되었으나 유의성있는 변화는 아니었다. 수침·구속 스트레스에 의해 유발된 궤양의 경우, SOL는 궤양억제율이 9.23%로 CON와 유사하게 출혈을 동반한 깊은 궤양이 관찰되었으나 용량을 증량하여 투여한 SOH는 48.45%로 CON에 비해 궤양의 깊이도 얕아졌고 출혈을 동반한 궤양도 감소되어 유의적인 억제율을 나타내었다. Cysteamine 유발 십이지장궤양에서, CMT는 유발된 십이지장 궤양을 CON에 비해 54%정도 억제하여 우수한 항궤양효과를 나타냈고 치료투여군인 SOL 및 SOH는 CMT보다 우수하지는 않았으나 약 35~42%정도의 궤양억제율을 나타냈다. 이상의 실험결과에서 지유의 항위염 및 항궤양효과는 항산화물질에 의한 결과로 판단되어지며, 앞으로 위염 및 위궤양 개선을 위한 건강 기능성 식품으로 개발이 기대된다.

문 헌

- Ruth R. 1998. *Pharmacology*. New York Little Brown Co., New York. p 441-448.
- Halter F. 1995. Pathology of peptic ulcer disease. In *Sucral-fate*. Hollander D, Tygat GNJ, eds. Plenum Medical Co., New York. p 1-13.
- Guth PH, Kozber X. 1969. Microcirculatory and mast cell changes in restraint stress. Role of gastric acid. *Am J Dig Di* 14: 113-117.
- Park KH, Cha SM, Choi JS, Ki ND. 1983. Evaluation of neutralizing capacities of antacid products. *Yakhak Hoeji* 27: 13-22.
- Yoshikawa T, Ueda S, Naito Y, Takahashi S, Oyamada H, Morita Y, Yoneta T, Kondo M. 1989. Role of oxygen-derived free radicals in gastric mucosal injury induced by ischemia or ischemia-reperfusion in rats. *Free Rad Res Comm* 7: 285-291.
- Amellal M, Bronner C, Briancon F, Haag M, Anton R, Landry Y. 1985. Inhibition of master cells histamine release by flavonoids and bioflavonoids. *Planta Med* 45: 16-20.
- In collaboration with a national college of oriental medicine herbology professor association. 1994. *Herbology*. Younglim Press Co., Seoul. p 392-393.
- Cheng DL, Cao XP. 1992. Pomolic and derivatives from the root of *Sanguisorba officinalis*. *Planta Med* 59: 204-245.
- Rohrer G, Budesinsky M. 1992. Triterpenoids from plants of the *anguisorbaeae*. *Phytochemistry* 31: 3909-3914.
- Nonaka G, Tanaka T, Nishioka I. 1982. Tannins and related compounds. Part 3. A new phenolic acid, sanguisorbic acid dilactone and three new ellagitannins, sanguins H-1, H-2 and H-3, from *Sanguisorba officinalis*. *J Chem Soc Perkin Translation* 4: 1067-1777.
- Kim HK, Kim YA, Hwang SW, Ko BS. 2002. Quantitative analysis of ziyuglucoside I from *Sanguisorbae Radix*. *Kor J Pharmacogn* 33: 100-104.
- An BJ, Lee JT, Park JM, Kwak JH, Lee JY, Park CI, Son JH, Lim HY. 2003. Isolation of novel glucosyltransferase and tyrosinase inhibitor from the roots of Korean *Sanguisorbae officinalis* L. *Kor J Herbology* 18: 255-262.
- Kang TL, Park MK. 1994. Study on the process of *Sanguisorbae Radix* tomentosolic acid isolated from roasted *Sanguisorbae Radix*. *Yakhak Hoeji* 38: 712-714.
- An BJ, Lee JT, Lee SA, Kwak JH, Park JM, Lee JY, Son JH. 2004. Antioxidant effects and application as natural ingredients of Korean *Sanguisorbae officinalis* L. *J Korean Soc Appl Biol Chem* 47: 244-250.
- Kim SH, Kim DK, Eom DO, Kim SY, Kim SH, Shin TY. 2002. *Sanguisorbae officinalis* inhibits immediate-type allergic reactions. *National Product Sciences* 8: 177-182.
- An BJ, Lee SA, Son JH, Kwak JH, Park JM, Lee JY. 2004. Cytotoxic and antibacterial activities of *Sanguisorbae officinalis* L. *J Korean Soc Appl Biol Chem* 47: 141-145.
- Elena AG, Petrichenko VM, Solodnikov SU, Sunhinina TV, Kline MA, Glenn C, Chi N, Howard M. 2002. Anticancer and antithrombin activity of Russian plants. *J Ethnopharmacol* 81: 337-342.
- Kim TG, Park MS, Han HM, Kang SY, Jung KJ, Rheu HM, Kim SH. 1999. Inhibitory effects of *Terminalia chebula*, *Sanguisorbae officinalis*, *Rubus coreanus* and *Rheum palmatum* on hepatitis B virus replication in HepG2 2.2.15 cells. *Yakhak Hoeji* 43: 458-463.
- Jeong HS, Lee KS, Song BK. 2000. Hemostatic effects of *Sanguisorbae Radix* and *Nepetae Herba* aqua-acupuncture. *J Oriental Gynecology* 13: 18-34.
- Kim YS, Roh JE, Ann HS. 1993. Compositional analysis of polysaccharide from *Sanguisorbae officinalis* and its anti-coagulant activity. *Kor J Pharmacogn* 24: 124-130.
- Son JS, Lim SW. 1999. The effects of Sagunjatanghap-changchuljiyutang against gastric mucosal lesions. *J Oriental Chr Dis* 5: 245-261.
- Moon YJ, Park KO, Lee JM, You IS. 1995. A study of antitoxic effects of *Sanguisorbae officinalis* L. against cadmium toxicity. *Wonkwang J Environ Sci* 4: 43-48.
- Mizui T, Doteuchi M. 1983. Effect of polyamines on acidified ethanol-induced gastric lesion in rats. *Jpn J Pharmacol* 33: 939-945.
- Urushidani T, Okabe S, Takeuchi K, Takagi K. 1977. Effects of various amino acids on indomethacin-induced gastric ulcers in rats. *Japan J Pharmacol* 27: 316-319.
- Shay H, Kpmarrov SA, Fels SS. 1945. The experimental gastric ulcers in rats. *Gastroenterology* 5: 43-51.
- Olbe L, Haglund U, Leth R, Lind T, Cedergerg C, Ekenved G, Elander B, Fellenius E, Lunborg P, Wallmark B. 1982. Effect of substituted benzimidazole (H 149/94) on gastric acid secretion in humans. *Gastroenterology* 83: 193-198.
- Anson ML. 1938. The estimation of pepsin, trypsin, papain and cathepsin with hemoglobin. *J Gen Physio* 22: 79-85.
- Lim YK, Lee JK, Lee YS. 1990. The study of new model for stress-induced gastric ulcer in rats. *Kor J Food Hygiene* 5: 187-196.
- Hayase M, Takeuchi K. 1986. Gastric acid secretion and lesion formation in rats under water-immersion stress. *Dig Dis Sci* 31: 166-171.
- Briden S, Flemstroim G, Kivilaakso E. 1985. Cysteamine and propionitrile inhibit the rise of duodenal mucousal alkine secretion in response to luminal acid in rats. *Ga-*

- stroenterology* 88: 295-306.
31. Keshavarzian A, Wibowo A, Gordonn JH, Fields JZ. 1990. MPTP-induced duodenal ulcers in rat. *Gastroenterology* 98: 554-563.
 32. Robert A, Zamins JE, Lan caster C, Hancher AJ. 1979. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury. *Gastroenterology* 77: 433-443.
 33. Kurebatashi Y, Ikdea T, Osada. 1988. Cytoprotective action of ceraxate against HCl-ethanol induced gastric lesion in rats. *Japan J Pharmacol* 46: 17-25.
 34. Vahi R, Guttman FM, Mimaker B. 1979. Mechanism of cytoprotective effects of PGE₂. *Surg Forum* 30: 332-334.
 35. Ishii T, Fujii Y, Homma M. 1976. Gastric acid stimulating action of cysteamine in the rat. *Eur J Pharmacol* 36: 331-336.
 36. Hung CR, Lee CH. 1991. Protective effect of cimetidine on tannic acid-induced gastric damage in rats. *J Pharm Pharmacol* 43: 559-561.
 37. Oates PJ, Hakkinen JP. 1988. Studies on the mechanism of ethanol-induced gastric damage in rats. *Gastroenterology* 94: 10-21.
 38. Lee EB. 1995. The effect of Artemisia Herba on gastric lesion and ulcers in rats with isolation of eupatilin. In Unesco Regional Seminar on the Chemistry, Pharmacology and clinical use of flavonoid compounds. Oct. 11-15, Chungnam National Univ. Taejon, Korea. p 13-20.
 39. Mattsmoto T, Moriguchi T, Yamada H. 1993. Role of polymorphonuclear leucocytes and oxygen derived free radicals in the formation of gastric lesions induced by HCl/EtOH, and a possible mechanism of protection by antiulcer polysaccharide. *J Pharm Pharmacol* 45: 535-539.
 40. Whittle BJR. 1977. Mechnisms underlying gastric mucosal damage induced by indomethacin and bile-salts, and the actions of prostaglandin. *Br J Pharmacol* 60: 455-460.
 41. Guslandi M. 1985. Ulcer-healing drugs and endogeneous prostaglandin. *Int J Clin Pharm Ther Toxicol* 23: 398-402.
 42. Takeuchi K, Ueshima K, Hironaka Y, Fujioka Y, Matsumoto J, Okabe S. 1991. Oxygen free radicals and lipid peroxidation in the pathogenesis of gastric mucosal lesions induced by indomethacin in rats. *Digestion* 49: 175-184.
 43. Oshima A, Asayama K, Sakai N, Kitajima M. 1990. The role of endogenous free radical scavenger on tissue recovery in the experimental ulcer model. *J Clin Gastroenterol* 12: 58-64.
 44. Kim EJ. 1997. A study on the antigastric and antiulcer effects of propolis extract and its effective compounds. *PhD Dissertation*. Duksung University.
 45. Okabe S, Jino H, Nishida A. 1985. Effects of 15(R)-15-methyl prostaglandin E₂ (Arbaprostil) on gastric secretion and various gastric lesions induced in rats. *Jpn J Pharmacol* 40: 329-337.
 46. Sciffers MJ, Segal ML, Miller LL. 1963. Separation of pepsinogen I, pepsinogen II, and pepsinogen III from human gastric mucosa. *Am J Physiol* 205: 1106-1111.
 47. Suwa T, Fukushima K, Koyogoku K. 1984. Effect of anti-ulcer agent, 2'-carboxymethoxy-4,4'-bis(3-methyl-2-butenyloxy) chalcone (SU-88), on the biosynthesis of gastric sulfated mucosubstances in restrained and water-immersed rats. *Japan J Pharmacol* 34: 89-94.
 48. Kitagawa H, Fujiwara M, Osumi Y. 1973. Effects of water-immersion stress on gastric secretion and mucosal blood flow in rats. *Gastroenterology* 77: 298-302.
 49. Flemstrom G, Gannner A. 1983. Gastroduodenal HCO₃⁻ transport characteristics and proposed role acidity regulation and mucosal protection. *Am J Physiol* 242: G183-G186.

(2005년 8월 26일 접수; 2005년 12월 1일 채택)