

원 저

# Indomethacin으로 유발된 생쥐의 위점막 손상에 대한 平陳湯의 효과

박정한, 백태현

상지대학교 한의과대학 내과학교실

## Effects of *Pyungjintang* on Indomethacin-induced Gastric Mucosal Lesions in Mice

Jung-Han Park, Tae-Hyun Baek

Department of internal Medicine, College of Oriental Medicine, Sangji University

**Objectives :** This study was carried out to investigate the effects of *Pyungjintang* on indomethacin-induced gastric mucosal lesions of mice.

**Methods :** Experimental mice were classified into not-treated group (NOR group), gastro-inflammation elicited group (CON group), misoprostol-administered group after gastro-inflammation elicitation (MA group), and *Pyungjintang*-administered group after gastro-inflammation elicitation (PA group). This study examined the morphological change, distribution of mast cells, mucus surface cells, neutral mucus secreting cells, acid mucus secreting cells, PNA reaction, angiogenesis (MIP-2), COX-1, Hsp70, NF- $\kappa$ B p50, COX-2, IL-12B, ICAM-1, BrdU and apoptotic cells of gastric mucosa.

**Results :** 1. The scars of diapedesis, dilatation of right gastric artery and the hemorrhagic erosions of gastric mucosa were reduced in the MA and PA groups.

2. Gastric perforation was observed in the gastro-inflammation elicited group, but not in the MA and PA groups.

3. The COX-1 positive cells, cell proliferation of gastric mucosa, neutral mucus secreting cells, acid mucus secreting cells and PNA positive reaction of surface mucus cells were increased in the MA and PA groups.

4. The distribution of apoptotic cells, mast cells, MIP-2, Hsp70, NF- $\kappa$ B p50, COX-2, IL-12B and ICAM-1 were decreased in the MA and PA groups.

**Conclusions :** *Pyungjintang* had excellent effects on indomethacin-induced gastric mucosal lesions in mice.

**Key Words:** *Pyungjintang* (pingchentang), indomethacin, misoprostol, gastric mucosal lesions

### 緒 論

위점막 손상(gastric mucosal lesion)이란 환경, 유전, 스트레스, 약물 등에 의해 위점막의 염증 및 궤양이

발생하는 것을 말하는데<sup>1,2)</sup>, 이는 손상 정도에 따라 점막근판을 침범하지 않는 염증성 손상인 미란(erosion)과 점막근판을 넘어 점막하조직 및 근육층까지 침범하는 국한된 조직의 손상인 궤양(ulcer)으로 나눌 수 있으며<sup>3,4)</sup>, 일반적으로 미란이 심해지면 궤양이 발생하는 것으로 넓은 의미의 궤양이라고 볼 수 있다<sup>3,4)</sup>. 소화성 궤양은 위점막을 손상시키는 공격인자와 위점막을 보호하는 방어인자와의 불균형에 의해 발생하는 것으로 알려져 있으며, 임상증

· 접수 : 2005년 7월 15일 · 논문심사 : 2005년 8월 1일  
· 채택 : 2005년 8월 24일  
· 교신저자 : 박종형, 서울시 송파구 송파동 경원대부속 서울한방병원  
(Tel: 02-425-3456 Fax: 02-425-3560  
E-mail: pancoss@freechal.com)

상으로는 상복부의 동통과 속쓰림, 신트림, 팽만감, 오심, 구토, 토혈, 흑변, 혹은 식욕감퇴, 체중감소 등이 나타난다<sup>5-7)</sup>.

한의학적으로는 대표적으로 胃脘痛의 질병범주에 속하며 胃痛, 心下痛, 吐酸, 痞滿, 嘈雜, 噯氣, 惡心, 嘔吐, 吐血, 便血 등의 病證과 유사하다<sup>7,9)</sup>. 이에 대한 한의학적 연구로는 脾胃氣虛證에 주로 활용되는 四君子湯<sup>10)</sup>, 香砂六君子湯<sup>11)</sup>, 溫中益氣하는 大建中湯<sup>12)</sup>, 活血化瘀하는 槐花散<sup>13)</sup>, 養陰益胃하는, 益胃湯<sup>14)</sup>, 祛濕化痰하는 平胃分消飲<sup>15)</sup> 등의 위점막 손상에 대한 예방 및 치료 효과가 보고된 바 있다.

이에 저자는 소화기 염증 및 궤양의 치료와 예방에 활용도가 높은 Misoprostol과 祛濕化痰하는 효능이 있어 소화기 염증 및 궤양의 치료에 효과가 있을 것으로 사료되는 平陳湯을 Indomethacin으로 위점막 손상을 유발시킨 생쥐에 투여하여 平陳湯의 위점막 손상에 대한 치료 효과를 알아보기 위해 위의 외부 형태, 점막의 일반적인 형태, 점액분비세포, 혈관신 생성, 점막내 보호장벽(COX-1, Hsp70), 염증관련매개물질(NF-κB p50, COX-2, IL-12B), 염증관여세포의 이주(ICAM-1), 세포증식과 세포자멸사(BrdU, TUNEL)등의 변화를 관찰하여 유의성 있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

### 材料 및 方法

#### 1. 실험동물

대한실험동물센터에서 분양받은 태령 4주된 BALB/c 수컷 생쥐를 무균사육장치 내에서 2주일 동안 적응시킨 후, 체중 20g된 생쥐를 선별하여 사용하였다. 실험동물은 정상군(이하 NOR군), 위점막 손상유발군(이하 CON군), 위점막 손상유발 후 Misoprostol 투여군(이하 MA군), 위점막 손상유발 후 平陳湯 투여군(이하 PA군)으로 나누었으며, 각 군 당 10마리를 배정하였다.

#### 2. 위점막 손상 유발

위점막 손상을 유발하기 위해서 indomethacin

(Sigma, USA)를 0.9% NaCl이 포함된 70% 에탄올용액에 희석시킨 후 10mg/kg를 CON군, MA군 PA군에 5일 동안 경구 투여(intragastric administration)하였다.

#### 3. Misoprostol의 투여

위점막 손상 후 MA군에 Misoprostol(Cytotec, Searle Korea)를 생리식염수에 희석시킨 후 40μg/kg 을 5일 동안 경구 투여하였다.

#### 4. 平陳湯의 제조와 투여

본 실험에 사용한 한약재는 <東醫寶鑑><sup>19)</sup> 雜病篇 痰癘門에 수록된 平陳湯의 처방에 따른 구성약물로서 시중에서 구입하여 약재 2첩(83.6g)을 증류수 500ml에 넣고 2시간 동안 전탕한 후 여과하였다. 그 여과액을 rotary evaporator를 이용하여 50ml로 감압 농축하여 PA군에 위점막 손상 유발 후 매일 2.5ml/kg으로 5일 동안 경구 투여하였다(Table 1).

Table 1. The Amount and Composition of Pyungjintang Extract

韓藥名	生藥名	重量(g)
蒼朮	<i>Atractylis Rhizoma</i>	8.0
半夏	<i>Pinelliae Rhizoma</i>	8.0
厚朴	<i>Machili Cortex</i>	5.0
陳皮	<i>Aurantii nobilis Pericarpium</i>	5.0
赤茯苓	<i>Hoelen</i>	5.0
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	2.8
生薑	<i>Zingibers Rhizoma</i>	4.0
大棗	<i>Zizyphi inermis Fructus</i>	4.0
總 量		41.8

#### 5. 조직표본 제작

생쥐의 위점막 손상 유발 후 5일이 경과되었을 때 sodium pentobarbital 용액으로 마취한 후 vascular rinse와 10% 중성 포르말린용액(neutral buffered formalin : NBF)으로 심장관류고정을 실시하였다. 위 몸통(body)과 유문의 연결부위를 적출하여 실온에서 24시간동안 10% NBF에 고정하였다. 고정된 조

직은 통상적인 방법으로 paraffin에 포매한 후 5 $\mu$ m 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 위장 절편을 1/2 Karnovsky 용액에 선고정한 후 1% OsO<sub>4</sub> 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 표면점액세포(surface mucus cell)의 변화를 관찰하였다.

## 6. 조직화학적 변화관찰

### 1) 모세혈관의 분포변화 관찰

모세혈관의 분포를 조사하기 위해 Wright stain을 실시하였는데, 우선 wright 용액에 30분간 반응시킨 후 wright용 buffer 처리한 후 관찰하였다. 한편 본 염색을 실시한 조직은 심장관류고정 없이 조직적출 후 바로 10% NBF로 고정 처리하였다.

### 2) 중성점액분비세포의 분포변화 관찰

위산에 의한 자가분해(autolysis) 방벽작용을 하는 중성점액질(neutral mucin)을 분비하는 표면점액세포의 변화를 조사하기 위해서 periodic acid-schiff reaction(PAS) stain를 실시하였는데 우선 periodic acid에서 5분간 반응시킨 후 Schiff reagent에서 15분 동안 처리하였다. 그런 다음 sulfurous rinse에서 각 2분씩 3회 세척한 후 Hematoxylin에서 1분 동안 대조염색 하였다.

### 3) 산성점액분비세포의 분포변화 관찰

산성점액질(acid mucin)을 분비하는 목점액세포의 변화를 조사하기 위해서 Alcian blue 염색법을 실시하였다. Alcian blue(pH 2)에 30분간 염색한 후 nuclear fast red 용액에서 10분간 대조염색 하였다.

### 4) 비만세포의 분포변화 관찰

위점막 손상시 비만세포 변화를 관찰하기 위해 Luna's method를 실시하였다. 우선 aldehyde fuchsin에 30분간 염색한 후 Weigert's iron hematoxylin과

methyl orange solution에 각각 1분, 5분 동안 대조 염색하여 관찰하였다.

## 7. 면역조직화학적 변화관찰

### 1) 복합당질의 분포변화 관찰

복합당질(glycoconjugate)의 하나인 Peanut Agglutinin에 의한 위점막의 표면점액세포내 분포변화를 조사하기 위해 lectin을 이용한 면역조직화학적 염색을 실시하였다. 우선 조직을 실온에서 1% bovine serum albumin(BSA; Sigma, USA)에 1시간동안 blocking한 다음 1:100으로 희석한 biotinylated anti PNA(Sigma, USA)에 4 $^{\circ}$ C incubation chamber내에서 24시간 동안 반응시켰다. 그런 다음 ABC kit(avidin biotin complex; Vector Lab, USA.)에 1시간동안 실온에서 반응시켰다. 0.05% 3,3'-diaminobenzidine(DAB; Sigma)과 0.01% HCl이 포함된 0.05M tris-HCl 완충용액(pH 7.4)에서 발색시킨 후, hematoxylin으로 대조 염색하였다. Lectin 반응의 강도는 -(음성), +(경한 양성), ++(중간정도의 양성), +++(강한 양성) 등으로 표시하였다(Table 2).

**Table 2.** Sugar Specificities and Inhibitory Carbohydrate of Peanet Agglutinin

Lectin	Optimum dilution	Sugar specificity
PNA	10 $\mu$ g/ml	galactosyl- $\beta$ -1,3-N-acetylgalactosamine

### 2) 혈관신생성 변화관찰

혈관신생성에 관여하는 IL-8 유사 chemokine인 MIP-2 분포 변화를 조사하기 위해서 rabbit anti-mouse MIP-2(1:100, Santa Cruz Biotech)를 이용한 면역조직화학적 염색을 실시하였다. 우선 절편을 proteinase K(20  $\mu$ g/ml)에 5분 동안 proteolysis 과정을 거친 후 blocking serum인 10% normal goat serum에서 1시간 동안 반응시켰다. 그리고 1차 항체인 rabbit anti-mouse MIP-2(1:250, Chyman, USA)에 4 $^{\circ}$ C humidified chamber에서 72시간 동안 반응시켰다. 그런 다음 2차 항체인 biotinylated goat anti-rabbit

IgG(1:100, DAKO, USA)에 실온에서 10분간 link 하였고, Steptavidin peroxidase(LSAB : DAKO)에 10분 동안 실온에서 반응시켰다. DAB 발색 처리 후 hematoxylin으로 대조 염색하여 관찰하였다.

### 3) 점막내 보호장벽의 변화관찰

점막상피세포의 보호기전에 관여하는 cyclooxygenase-1(COX-1)의 분포변화를 관찰하기 위한 rabbit anti-mouse COX-1(1:250, Chyman, USA)을 이용한 면역조직화학적 염색을 실시하였다. 한편 스트레스에 대한 완충적 물질인 열 충격 단백질(heat shock protein, HSP)의 하나인 Hsp70 분포변화를 관찰하기 위한 rabbit anti-mouse Hsp70(1:200, Santa Cruz Biotech)을 이용한 면역조직화학적 염색을 실시하였다.

### 4) 점막내 염증관련 매개물질 관찰

염증관련 신호에 관여하는 nuclear factor(NF)- $\kappa$ B p50, cyclooxygenase (COX)-2, 그리고 염증유발성 cytokine인 IL-12의 분포 변화를 조사하기 위해서 rabbit anti-mouse PKC(1:200, Santa Cruz Biotech), rabbit anti-mouse NF- $\kappa$ B p50(1:200, Santa Cruz Biotech), rabbit anti-mouse COX-2(1:500, Chyman, USA) 그리고 rabbit anti-mouse IL-12B (1:200, Santa Cruz Biotech) 등의 항체를 이용한 면역조직화학적 염색을 실시하였다. 염증관련세포의 기용에 관여하는 intercellular adhesion molecule(ICAM)-1의 분포변화를 관찰하기 위해 rabbit anti-mouse ICAM-1(CD54 : Serotec) 항체를 이용한 면역조직화학적 염색을 실시하였다.

### 5) 점막내 세포증식 변화관찰

점막내 세포증식의 변화를 조사하기 위해 BrdU항체를 이용한 면역조직화학적 염색을 실시하였다. 우선 실험동물에서 위조직을 적출하기 5시간 전, 3시간 전, 1시간 전에 생리식염수에 녹인 5-bromo-2-deoxyuridine(BrdU, Sigma) 50mg/kg을 복강 주사하였다. 얻어진 연속절편은 4℃와 37℃의 2N HCl용액에서 각각 20분씩 반응시켜 DNA-denaturation을 일으켰다. 0.1M borate 완충용액 처리로 안정시킨 후 비특이적 면역반응을 억제하기 위해 0.01%의 proteinase K(DAKO)가 포함된 normal goat serum에 1

시간동안 반응시켰다. 그런 다음 1차 항체인 mouse anti-mouse BrdU(1:50, Amersham, UK)에 4℃ incubation chamber내에서 72시간 반응시켰고 이후 과정은 위에 기술한 면역조직화학적 염색법과 동일하였다.

## 8. TUNEL 방법

세포자멸사가 일어나는 apoptotic 세포의 분포 변화를 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  $\mu$ l TdT enzyme : 72  $\mu$ l reaction buffer)을 처리하여 37℃의 humidified chamber에서 1시간 동안 반응시킨 후 strength stop/wash buffer에서 10분 동안 처리하였다. Anti-digoxigenin-peroxidase에 1시간 동안 반응시킨 후 DAB를 처리하여 Methyl green으로 대조 염색한 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 2000(Sigma)을 통한 student *t* test로 유의성을 검증하였다.

## 結 果

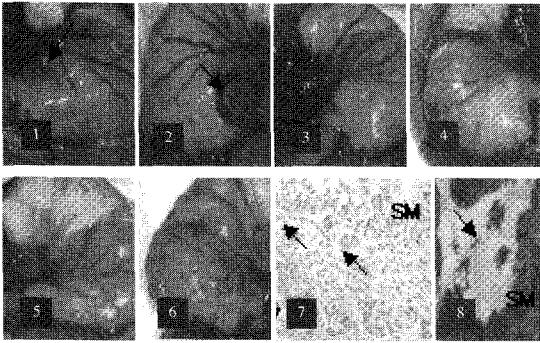
### 1. 외부형태 변화

CON군의 위 뒤쪽 작은 만곡의 몸통과 유문연접 부위에서 심각한 위 천공이 관찰되었으며 오른위동맥 부분에서 많은 수의 혈관이 나타났다(Fig. 1, 2). MA군에서는 위 천공은 발견되지 않았지만, 출혈성 찰과로 누출된 혈액의 흔적이 다수 확인되었으며 오른위동맥의 분지 확장이 관찰되었다(Fig. 3, 4). PA

군에서는 MA군과 유사한 형태로 나타났지만 오른 위등맥의 분지확장은 관찰되지 않았다(Fig. 5, 6).

## 2. 일반적인 형태변화

CON군의 위점막에서는 심각한 출혈성 침식(hemorrhagic erosion)이 관찰되었으며 많은 수의 벽세포(parietal cell)와 주세포(chief cell)의 유실도 관찰



**Fig. 1.** The external anterior morphology of stomach from CON mice at days 5 after gastropathy elicitation. The gastric ulcer (arrow) in body-pylorus conjugated region evoked.  $\times 4$ .

**Fig. 2.** The external posterior morphology of stomach from CON mice at days 5 after gastropathy elicitation. The severe gastric ulcer(arrow) in body-pylorus conjugated region evoked.  $\times 4$ .

**Fig. 3.** The external anterior morphology of stomach from MA mice at days 5 after gastropathy elicitation. The mitigated gastric ulcer in body-pylorus conjugated region evoked.  $\times 4$ .

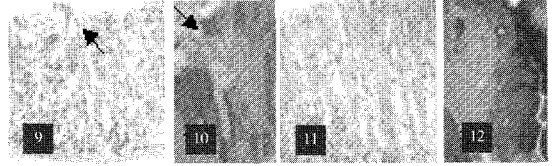
**Fig. 4.** The external posterior morphology of stomach from MA mice at days 5 after gastropathy elicitation. The mitigated gastric ulcer in body-pylorus conjugated region evoked.  $\times 4$ .

**Fig. 5.** The external anterior morphology of stomach from PA mice at days 5 after gastropathy elicitation. The gastric ulcer in body-pylorus conjugated region were disappeared.  $\times 4$ .

**Fig. 6.** The external posterior morphology of stomach from PA mice at days 5 after gastropathy elicitation. The gastric ulcer in body-pylorus conjugated region were disappeared.  $\times 4$ .

**Fig. 7.** The morphology of gastric mucosa from CON mice. The aggregation of leucocytes in hemorrhagic erosions (arrow) evoked region are seen. SM, apical surface mucosa. H & E.  $\times 200$ .

**Fig. 8.** The ultra-structure of severe destructed mucus secreting cell. Toluidine blue. SB, submucosa.  $\times 1000$ .



**Fig. 9.** The morphology of gastric mucosa from MA mice. The configuration of mucus secreting cell in apical layer of mucosa were repaired and the hemorrhagic erosions evoked mucosa were mitigated. H & E.  $\times 200$ .

**Fig. 10.** The ultra-structure of mitigative destructed mucus secreting cell. Toluidine blue.  $\times 1000$ .

**Fig. 11.** The morphology of gastric mucosa from PA mice. The normal configuration of mucus secreting cell in apical layer of mucosa appeared and the hemorrhagic erosions evoked mucosa were disappeared. H & E.  $\times 200$ .

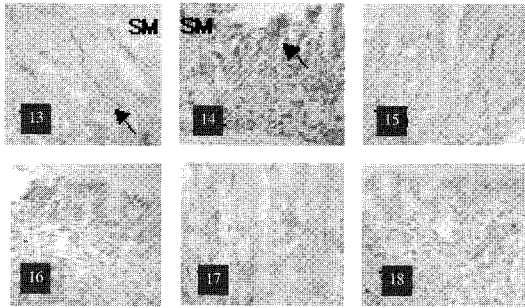
**Fig. 12.** The ultra-structure of normal structure of mucus secreting cell. Toluidine blue.  $\times 1000$ .

되었다. 특히 일부지역에서는 주세포 분포지역인 기저부(basement membrane)까지 확장된 궤양(ulcer)도 나타났으며, 점막상부위에서 연접복합체 소실과 세포소기관의 손상이 확인된 점액분비세포가 관찰되었다(Fig. 7, 8). MA군과 PA군에서는 CON군에 비해 심각한 출혈성 침식은 관찰되지 않았으며 벽세포와 주세포의 손상은 일어나지 않았다. 이러한 경향은 MA군보다 PA군에서 더 잘 관찰되었으며 PA군에서는 이웃한 표면상피세포의 연접복합체가 유지되었고, 자유면 쪽 세포질에서 점액원과립이 관찰되어 정상적인 점액분비세포의 배열이 나타났다(Fig. 9, 10, 11, 12).

## 3. 혈관신생성 변화

### 1) 모세혈관의 분포변화

CON군의 점막고유층에서 모세혈관의 분포가 증가되었는데, 이는 출혈성 찰과 주변 점막고유층과 직경이 큰 모세혈관에서 침적된 다수의 적혈구를 통해서 확인할 수 있었다(Fig. 13). MA군에서는 CON군에 비해 직경이 큰 모세혈관의 분포는 감소되었으나, 다수의 점막고유층에서 적혈구염주를 관찰할 수 있었다(Fig. 15). PA군에서는 MA군과 비슷



**Fig. 13.** The morphology of gastric mucosa from CON mice. The noticeable increase of RBC into lamina propria (arrow) were seen. Wright stain.  $\times 400$ .

**Fig. 14.** The immunohistochemical stain for MIP-2 reaction in gastric mucosa from CON mice at days 5 after gastropathy elicitation. The MIP-2 positive reaction (arrow) in region of hemorrhagic erosion were increased.  $\times 400$ .

**Fig. 15.** The morphology of gastric mucosa from MA mice. The decrease of RBC into lamina propria were seen than CON. Wright stain.  $\times 400$ .

**Fig. 16.** The immunohistochemical stain for MIP-2 reaction in gastric mucosa from MA mice at days 5 after gastropathy elicitation. The MIP-2 positive reaction were decreased than CON.  $\times 400$ .

**Fig. 17.** The morphology of gastric mucosa from PA mice. The decrease of RBC into lamina propria were seen than MA. Wright stain.  $\times 400$ .

**Fig. 18.** The immunohistochemical stain for MIP-2 reaction in gastric mucosa from PA mice at days 5 after gastropathy elicitation. The MIP-2 positive reaction were decreased than MA.  $\times 400$ .

한 양상을 보였으나 적혈구 염주는 일부 지역에서만 관찰되었으며 직경이 큰 모세혈관은 관찰되지 않았다(Fig. 17).

#### 2) 혈관신생성 관련 chemokine의 분포변화

출혈성 찰과 주변 점막고유층의 모세혈관주변 세포에서 관찰된 MIP-2 양성반응은 CON군에서 NOR군에 비해 1231.1% 증가한  $5724 \pm 315/200,000$  pick cell로 관찰되었다(Fig. 14, Table 3). 이에 반해 MA군과 PA군에서는 CON군에 비해 MIP-2 양성반응이 감소된 양상으로 관찰되었는데, MA군은 CON군에 비해 49.0% 감소한  $2919 \pm 187/200,000$  pick cell로 관찰되었고(Fig. 16, Table 3), PA군은 CON군에 비해 83.9% 감소한  $920 \pm 69/200,000$  pick cell로 관찰되었

다. PA군은 MA군에 비해 유의성 있는 감소경향을 보였다(Fig. 18, Table 3).

### 4. 점액분비세포 변화

#### 1) 중성점액분비세포의 분포변화

CON군의 출혈성 찰과 주변의 점막 상피에서는 PAS 양성반응을 보이는 표면점액세포와 목점액세포가 관찰되지 않았다(Fig. 19). MA군과 PA군에서는 세포상층부에 중성점액을 분비하는 PAS 양성반응 표면점액세포가 상층 표면(apical surface)에서 위 오목(gastric pit)까지 확장된 것으로 관찰되었는데 이러한 분포양상은 MA군보다 PA군에서 더 잘 관찰되었다(Fig. 21, 23).

#### 2) 산성점액분비세포의 분포변화

CON군의 출혈성 찰과 주변의 점막 상피에서는 산성점액을 분비하는 목점액세포가 관찰되지 않았다(Fig. 20). MA군과 PA군에서는 세포상층부에 산성점액을 분비하는 alcian blue 양성반응 표면점액세포가 상층 표면(apical surface)에서 관찰되었는데 이러한 분포양상은 MA군보다 PA군에서 더 잘 관찰되었다(Fig. 22, 24).

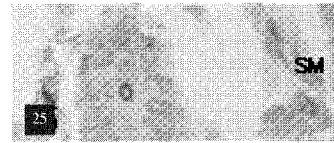
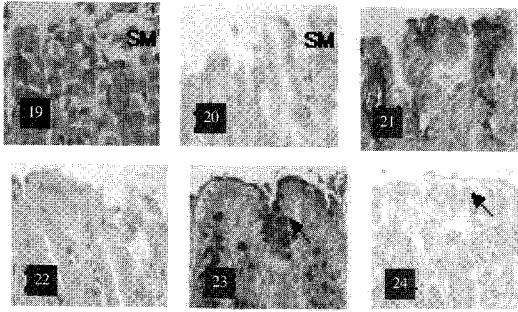
#### 3) 표면점액세포내 복합당질의 분포변화

NOR군의 표면점액세포내 골지복합체와 세포첨단부(apical surface)에서 +++(강한 양성)의 PNA반응을 보였다. 이에 반해 CON군에서 -(음성)으로(Fig. 25), MA군에서는 +(경한 양성)으로(Fig. 26), PA군에서는 ++(중간정도의 양성)으로 관찰되었다(Fig. 27).

### 5. 점막내 보호장벽 변화

#### 1) COX-1

NOR군에서는 점막 고유층과 표면상피에서 COX-1 양성반응세포는 핵주변 세포질에서 강한 양성반응을 보이는 것으로 관찰되었는데, 위 점막 손상 유발 후 COX-1 양성반응세포의 분포가 감소하였다. CON군에서 NOR군에 비해 96.0% 감소한  $700 \pm 54/200,000$  pick cell로 관찰되었다. 이에 반해 MA군과 PA군에서는 CON군에 비해 COX-1 양성반응이 증가된 양상으로 관찰되었는데, MA군은 CON군에 비해 498.9% 증가한  $4192 \pm 258/200,000$  pick cell



**Fig. 19.** The configuration of neutral mucus secreting cell (arrow) in gastric mucosa from CON mice at days 5 after gastropathy elicitation. The disappearance of surface mucus cell and neck cell were observed. PAS.  $\times 400$ .

**Fig. 20.** The configuration of acid mucus secreting cell (arrow) in gastric mucosa from CON mice at days 5 after gastropathy elicitation. The disappearance of apical mucus cell were observed. Alcian blue.  $\times 400$ .

**Fig. 21.** The configuration of neutral mucus secreting cell in gastric mucosa from MA mice at days 5 after gastropathy elicitation. The surface mucus cell and neck cell were observed. PAS.  $\times 400$ .

**Fig. 22.** The configuration of acid mucus secreting cell in gastric mucosa from MA mice at days 5 after gastropathy elicitation. The apical mucus cell were observed. Alcian blue.  $\times 400$ .

**Fig. 23.** The configuration of neutral mucus secreting cell in gastric mucosa from PA mice at days 5 after gastropathy elicitation. The surface mucus cell and neck cell were observed. PAS.  $\times 400$ .

**Fig. 24.** The configuration of acid mucus secreting cell in gastric mucosa from PA mice at days 5 after gastropathy elicitation. The apical mucus cell were observed. Alcian blue.  $\times 400$ .

**Fig. 25.** The immunohistochemical stain for PNA reaction in gastric mucosa from CON mice at days 5 after gastropathy elicitation. The PNA positive reaction in region of hemorrhagic erosion were decreased.  $\times 1000$ .

**Fig. 26.** The immunohistochemical stain for PNA reaction in gastric mucosa from MA mice at days 5 after gastropathy elicitation. The PNA positive reaction in region of hemorrhagic erosion were increased than GE.  $\times 1000$ .

**Fig. 27.** The immunohistochemical stain for PNA reaction in gastric mucosa from PA mice at days 5 after gastropathy elicitation. The PNA positive reaction in region of hemorrhagic erosion were increased than MA.  $\times 1000$ .

로 관찰되었고, PA군은 CON군에 비해 1800.4% 증가한  $13331 \pm 279/200,000$  pick cell로 관찰되었다. PA군은 MA군에 비해 유의성 있는 증가경향을 보였다 (Table 3).

## 2) Hsp70

스트레스에 대한 완충적 물질인 Hsp70 분포는 NOR군에서 점막과 유층에 분포하였으며 핵과 주변 세포질에서 강한 양성반응을 보이는 것으로 관찰되었다. 위 점막 손상 유발 후 Hsp70 양성반응세포의 분포가 증가하였다. 이러한 분포 증가는 CON군에서 307.0% 증가한  $10003 \pm 551/200,000$  pick cell로 관

찰되었다. 이에 반해 MA군과 PA군에서는 CON군에 비해 Hsp70 양성반응이 감소된 양상으로 관찰되었는데, MA군은 CON군에 비해 41.1% 감소한  $5893 \pm 257/200,000$  pick cell로 관찰되었고, PA군은 CON군에 비해 90.7% 감소한  $934 \pm 68/200,000$  pick cell로 관찰되었다. PA군은 MA군에 비해 유의성 있는 감소경향을 보였다 (Table 3).

## 6. 염증관련 매개물질의 변화

### 1) 비만세포

CON군에서 비만세포는 출혈성 침식 주변의 기저부와 점막 하층 (submucosa)에서 증가하였고, 특히 탈과립형 (degranulated type)이 다수를 차지했다. 이에 반해 MA군과 PA군에서는 CON군보다 적은 분

**Table 3.** The Image Analysis of Immunohistochemistry, Apoptosis and Cell Proliferation of Gastric Mucosa in Mice with Gastropathy

Antibody	Group			
	NOR	CON	MA	PA
MIP-2	430 ± 25	5724 ± 315	2919 ± 187*	920 ± 69**
COX-1	17485 ± 1458	700 ± 54	4192 ± 258*	13331 ± 279**
Hsp70	2458 ± 145	10003 ± 551	5893 ± 257*	934 ± 68**
NF-κB p50	1658 ± 24	7163 ± 158	6775 ± 124*	2855 ± 103**
COX-2	98 ± 4	1521 ± 47	178 ± 21*	76 ± 9**
IL-12B	478 ± 24	8910 ± 78	5045 ± 321*	1632 ± 147**
ICAM-1	589 ± 24	2956 ± 36	2318 ± 38*	1589 ± 98**
BrdU	8754 ± 245	1364 ± 35	3161 ± 125*	5559 ± 241**
Apoptosis	358 ± 21	2946 ± 169	2274 ± 147*	610 ± 45**

(image analysis for 200,000 particles / range of intensity : 80-130)

Abbreviation &gt;

M ± S.D, Mean ± Standard Deviation

NOR : No treated mice

CON : Mice with gastro-inflammation elicited by indomethacin

MA : Misoprostol administered mice after gastro-inflammation elicited by indomethacin

PA : Pyungjintang administered mice after gastro-inflammation elicited by indomethacin

\*,  $p < 0.05$  compared with CON\*\*,  $p < 0.05$  compared with MA

포를 점막하층에서 보였으며 관찰된 비만세포는 과립형(*granulated type*)이었고, 기저부로 이주한 비만세포는 관찰되지 않았다.

#### 2) NF-κB p50

점막상피에서 관찰되는 NF-κB p50 양성반응세포는 세포질에서 강한 양성반응을 보이는 것으로 관찰되었는데, 위 점막 손상 유발 후 NF-κB p50 양성반응세포의 분포가 증가하였다. 이러한 분포 증가는 CON군에서 332.0% 증가한 7163 ± 158/200,000 pick cell로 관찰되었다. 이에 반해 MA군과 PA군에서는 CON군에 비해 NF-κB p50 양성반응이 감소된 양상으로 관찰되었는데, MA군은 CON군에 비해 5.4% 감소한 6775 ± 124/200,000 pick cell로 관찰되었고, PA군은 CON군에 비해 60.1% 감소한 2855 ± 103/200,000 pick cell로 관찰되었다. PA군은 MA군보다 유의성 있는 감소경향을 보였다(Table 3).

#### 3) COX-2

점막상피에서 관찰되는 COX-2 양성반응세포는 세포질에서 강한 양성반응을 보이는 것으로 관찰되었는데, 위 점막 손상 유발 후 COX-2 양성반응세포의 분포가 증가하였다. 이러한 분포 증가는 CON군

에서 1452.0% 증가한 1521 ± 47/200,000 pick cell로 관찰되었다. 이에 반해 MA군과 PA군에서는 CON군에 비해 COX-2 양성반응이 감소된 양상으로 관찰되었는데, MA군은 CON군에 비해 88.3% 감소한 178 ± 21/200,000 pick cell로 관찰되었고, PA군은 CON군에 비해 95.0% 감소한 76 ± 9/200,000 pick cell로 관찰되었다. PA군은 MA군보다 유의성 있는 감소경향을 보였다(Table 3).

#### 4) IL-12B

점막상피와 기저막 주변에서 관찰되는 IL-12B 양성반응세포는 세포질에서 강한 양성반응을 보이는 것으로 관찰되었는데, 위 점막 손상 유발 후 IL-12B 양성반응세포의 분포가 증가하였다. 이러한 분포 증가는 CON군에서 1764.0% 증가한 8910 ± 78/200,000 pick cell로 관찰되었다. 이에 반해 MA군과 PA군에서는 CON군에 비해 IL-12B 양성반응이 감소된 양상으로 관찰되었는데, MA군은 CON군에 비해 43.4% 감소한 5045 ± 321/200,000 pick cell로 관찰되었고, PA군은 CON군에 비해 81.7% 감소한 1632 ± 147/200,000 pick cell로 관찰되었다. PA군은 MA군에 비해 유의성 있는 감소경향을 보였다(Table 3).



5) ICAM-1

기저막주변과 점막하층에서 관찰되는 ICAM-1 양성반응세포는 세포질에서 강한 양성반응을 보이는 것으로 관찰되었는데, 위 점막 손상 유발 후 ICAM-1 양성반응세포의 분포가 증가하였다. 이러한 분포 증가는 CON군에서 401.9% 증가한 2956 ± 36/200,000 pick cell로 관찰되었다. 이에 반해 MA군과 PA군에서는 CON군에 비해 ICAM-1 양성반응이 감소된 양상으로 관찰되었는데, MA군은 CON군에 비해 21.6% 감소한 2318 ± 38/200,000 pick cell로 관찰되었고, PA군은 CON군에 비해 46.2% 감소한 1589 ± 98/200,000 pick cell로 관찰되었다. PA군은 MA군에 비해 유의성 있는 감소경향을 보였다(Table 3).

7. 세포증식과 세포자멸사 변화

1) BrdU

위샘 목부분에서 증식된 세포에서 관찰되는 BrdU 양성반응은 핵에서 강하게 나타났으며, 위 점막 손상 유발 후 BrdU 양성반응세포의 분포가 감소하였다. 이러한 분포 감소는 CON군에서 84.4% 감소한 1364 ± 35/200,000 pick cell로 관찰되었다. 이에 반해 MA군과 PA군에서는 CON군에 비해 BrdU 양성반응이 증가된 양상으로 관찰되었는데, MA군은 CON군에 비해 131.7% 증가한 3161 ± 125/200,000 pick cell로 관찰되었고, PA군은 CON군에 비해 307.6% 증가한 5559 ± 241/200,000 pick cell로 관찰되었다. PA군은 MA군에 비해 유의성 있는 증가경향을 보였다 (Table 3).

2) Apoptotic 세포

대조군에서는 표면점액분비세포가 분포하는 점막 상층에서 apoptotic 양성반응세포는 핵에서 강한 양성반응을 보이는 것으로 관찰되었는데, 위 점막 손상 유발 후 apoptotic 양성반응세포의 분포가 증가하였다. 이러한 분포 증가는 CON군에서 722.9% 증가한 2946 ± 169/200,000 pick cell로 관찰되었다. 이에 반해 MA군과 PA군은 CON군에 비해 apoptotic 세포가 감소된 양상으로 관찰되었는데, MA군은 CON군에 비해 22.8% 감소한 2274 ± 147/200,000 pick cell로

관찰되었고, PA군은 CON군에 비해 79.3% 감소한 610 ± 45/200,000 pick cell로 관찰되었다. PA군은 MA군에 비해 유의성 있는 감소경향을 보였다(Table 3).

考 察

위점막 손상은 점막을 보호하는 방어인자와 점막을 손상시키는 공격인자 사이의 균형이 깨어져서 발생하는 것으로, 손상 정도에 따라 점막근판을 침범하지 않는 미란(erosion)과 점막근판을 넘어 점막하조직 및 근육층까지 침범되며 심한 경우 장막층까지 침범하여 천공을 일으키는 궤양(ulcer)으로 나눌 수 있으며<sup>46)</sup>, 일반적으로 염증성 손상인 미란이 심해지면 궤양이 발생하는 것으로 넓은 의미의 궤양이라고 볼 수 있다<sup>44)</sup>. 소화성 궤양은 일반적으로 위와 십이지장 구부에 생기는 궤양을 말한다<sup>45)</sup>. 유발 요인으로는 음식실조, 유전, 환경, 스트레스, 약물 등이 있으며, 최근에는 Helicobacter pylori의 감염과 aspirin 등의 비스테로이드성 항염증성 약물(NSAID)의 장기복용을 가장 많은 유발 요인으로 보고 있다<sup>44)</sup>. 증상으로는 상복부와 심와부의 동통과 타는 듯한 느낌, 속쓰림, 팽만감, 신물 오름, 구역질, 구도가 나타나거나 심하면 위출혈로 인해 토혈이나 흑변이 발견되며 합병증으로 유문부 협착, 위천공 등이 발생하기도 한다<sup>46)</sup>.

임상적인 증후에 따라 한의학적으로는 胃脘痛, 胃痛, 心下痛, 吐酸, 痞滿, 嘈雜, 噯氣, 惡心, 嘔吐, 便血 등의 病證과 유사하며<sup>79)</sup> 이러한 질병범주에 속하는 소화기 염증 및 궤양의 辨證施治는 肝胃不和型, 脾胃氣虛型, 脾胃虛寒型, 脾胃陰虛型, 痰濕內阻型, 瘀血阻滯型, 鬱熱型 등의 辨證類型으로 나눌 수 있으며 이에 따른 治法으로는 疏肝理氣法, 補氣健脾法, 溫中益氣法, 養陰益胃法, 祛濕化痰法, 活血化瘀法, 泄熱和胃法 등이 있다<sup>79)</sup>.

여러 가지 辨證治療 중 濕痰으로 인한 소화기질환에 임상에서 平陳湯이 많이 활용되고 있는데, 平陳湯은 平胃散과 二陳湯의 合劑로서<sup>17)</sup> 明代 秦景明〈症因脈治〉에 平胃二陳湯, 二陳平胃散 등의 명칭으로

처음 수룩되기 시작한 처방으로 食積咳嗽, 痰飲腹脹, 痰積泄瀉 등을 치료한다고 하였으며<sup>18)</sup>, <東醫寶鑑>에서는 食癰을 치료한다고 하였다<sup>19)</sup>. 平陳湯은 蒼朮, 半夏, 厚朴, 陳皮, 赤茯苓, 甘草, 生薑, 大棗로 구성되는데, 처방 중에 蒼朮, 厚朴, 陳皮는 平胃散으로 燥濕運脾, 行氣和胃하고 半夏, 赤茯苓은 陳皮와 함께 二陳湯으로 燥濕化痰, 理氣和中하며 生薑, 大棗, 甘草로 脾胃를 調和시켜<sup>16)17)</sup>, 食積과 濕邪가 內盛하여 痰飲이 內停한 胃脘痛, 脘腹脹悶, 心腹脹痛, 噯氣, 吞酸, 惡心, 嘔吐 등의 증상에 사용할 수 있다<sup>16)20)</sup>.

위점막 손상의 예방 및 치료에 관한 최근의 실험적 연구에 있어 恭<sup>11)</sup>은 香砂六君子湯이, 金<sup>12)</sup>은 大建中湯이, 姜<sup>13)</sup>은 槐花散이 소화성 궤양에 예방효과가 있다고 하였으며, 辛<sup>14)</sup>은 益胃湯이, 白<sup>15)</sup>은 平胃分消飲이 소화성 궤양에 치료효과가 있다고 하였다. 平陳湯의 위장기능에 대한 효능에 관하여 위운동능력, 위액분비측정, 궤양지수를 이용한 韓<sup>21)</sup> 등의 연구보고가 있었으나 조직화학적, 면역조직화학적 검사를 통한 치료효과에 대한 보고는 없었다.

생쥐의 위점막 손상약물로 위점막 손상 유발시 안정적이고 편차를 줄일 수 있는 장점이 있어 최근 많이 활용되고 있는 Indomethacin<sup>22)</sup>을 사용하였고, 平陳湯과의 비교약물로는 Prostaglandin 합성제제로 공격인자와 방어인자에 모두 관여하여 위점막 손상을 보호함으로써 소화성 궤양의 치료나 예방에 효과가 있는 Misoprostol<sup>23)</sup>을 실험재료로 사용하였다. 실험용 생쥐를 정상군(NOR군), Indomethacin을 경구 투여하여 인위적으로 위점막 손상을 유발한 군(CON군), 위점막 손상 유발 후 Misoprostol 투여군(MA군), 위점막 손상 유발 후 平陳湯 투여군(PA군)의 4군으로 나누어 각각 10마리씩 배정하였고 위의 외부형태, 점막의 일반적인 형태, 점액분비세포, 혈관신생성, 점막보호인자, 염증관련매개인자, 세포증식과 세포자멸사 등의 변화를 관찰하였다.

위의 외부형태는 CON군에서 몸통과 위문연접 부위에서 심각한 위 천공과 누출된 혈액의 흔적이 관찰되었고 MA군과 PA군에서 위 천공은 관찰되지 않았으나 다수의 누출혈액이 확인되었으며 PA군에서

NOR군과 더 유사한 형태로 나타났다.

위점막 손상은 주로 1차 보호장벽인 점액분비세포의 손상으로부터 기인되는데<sup>24)</sup>, 본 실험에서 CON군의 위점막에서 심각한 출혈성 침식과 증성 및 산성 점액 분비세포의 유실 등의 점막 손상이 관찰되었다. 이는 COX-1 mRNA 발현억제에 의한 세포내 arachidonic acid의 prostaglandin 전환과정 저해의 결과로 점막보호장벽이 손상된 것인데<sup>25)</sup>, MA군과 PA군에서 심각한 출혈성 침식은 관찰되지 않았으며 증성 및 산성점액 분비세포는 MA군과 PA군에서 CON군에 비해 모두 증가하였으며 PA군에서 NOR군과 유사한 분포양상으로 나타났다.

COX-1은 house-keeping enzyme으로서 위장관 보호, 신장의 혈류조절 및 혈소판 응집과 같은 정상적인 생리적 과정을 유지함으로써 세포의 항상성을 유지하는데 중요한 역할을 한다. 본 실험에서는 출혈성 침식지역 주변에서 COX-1에 대한 양성반응이 거의 나타나지 않아 COX-1의 결핍이 점막손상의 일차적인 원인으로 설명될 수 있다<sup>26)</sup>. 본 실험에서 COX-1의 분포는 MA군과 PA군이 CON군에 비해 모두 증가하였으며 PA군이 MA군에 비해 유의성 있는 증가경향을 보였다.

CON군의 위점막 손상은 점막고유층에 존재하면서 점막손상의 회복에 관여하는 표층모세혈관망의 손상을 초래하였고<sup>27)</sup>, 이러한 모세혈관의 손상은 재관류 시 허혈성 조직손상을 유발하기도 하였으며<sup>28)</sup> 손상부위에서는 백혈구, 대식세포, 비만세포 등의 염증관여세포들의 침윤증가도 확인되었다<sup>29)</sup>.

점막손상은 외부로부터 가해지는 여러 가지 스트레스로부터 항상성을 유지하기 위한 스트레스 단백질의 합성 증가를 유도하며 열 충격 단백질(Hsp)군이 대량 합성된다<sup>30)</sup>. 이 단백질의 하나인 Hsp70은 환경적 스트레스에 의해 부분적으로 변성된 단백질들과 결합하여 변성된 단백질간의 상호 응축을 감소시키거나 새롭게 합성되어지는 polypeptide의 적절한 폴딩과 세포내 이동위치를 조절함으로써 세포를 보호하며, 정상적으로 세포질 내에 위치하다가 스트레스가 가해지면 핵 내 핵소체 주위로 이동하며

회복기에 들어서면 다시 세포질로 돌아가는데<sup>31)</sup>, CON군에서 Hsp70 양성반응이 증가하였으며 이러한 Hsp70의 양성반응은 핵 내에서 강하게 나타났다. 본 실험에서 Hsp70의 분포는 MA군과 PA군에서 CON군에 비해 모두 감소하였으며, PA군이 MA군에 비해 유의성 있는 감소경향을 보였다.

점막손상은 활성산소에 의한 지질과산화로 인해 세포막 구조가 붕괴되어 발생한다. 이러한 외부 자극에 의한 세포내 산화상태 및 외부에서 첨가된 산화제 등에 의해 nuclear factor(NF)- $\kappa$ B의 세포내 작용이 유도되며, 이러한 NF- $\kappa$ B의 조절이 깨어졌을 때 급성 염증에 의한 조직손상이 초래된다<sup>32)</sup>. 본 실험에서는 NF- $\kappa$ B는 점막상피 손상지역에서 급격하게 증가된 양상을 보였다. 이는 전염증성 물질인 COX-2과 염증성 cytokine인 IL-12B를 비롯해 과도한 세포기능의 증가를 촉발시켰다. 먼저 COX-2의 증가가 CON군에서 관찰되었는데, COX-2는 외부자극에 의해 염증이 유발되어 전달되는 과정에서 유도성 동종효소로 섬유모세포와 큰 포식세포를 포함한 여러 세포에서 발현되어 염증이 일어나는 곳에서 proinflammatory prostaglandin을 과량 방출한다<sup>33)</sup>. 한편 출혈성 침식으로 인한 점막손상과 COX-2에 의한 염증 증가는 세포성 면역체계를 자극하여 세포유착분자인 ICAM-1의 발현증가를 유도하였는데<sup>34)</sup>, 그 결과 점막고유판에서 점막하층까지 ICAM-1 양성반응 세포의 분포가 증가하였다. 본 실험에서 염증매개 물질인 NF- $\kappa$ B p50, COX-2, IL-12B, ICAM-1은 MA군과 PA군에서 CON군에 비해 모두 감소하였는데, PA군이 MA군에 비해 유의성 있는 감소경향을 보였다.

이러한 점막 손상 외에도 점막표피세포의 분열 (proliferation)과 자멸사(apoptosis)의 변화도 관찰되었다. 즉 목점액세포에서 일어나는 세포분열을 통해 새로운 점막표피세포의 생성이 이루어지는데, CON군에서 세포분열이 감소한 것을 thymidine analogue인 BrdU<sup>35)</sup>를 통해 확인하였으며 MA군과 PA군에서 CON군에 비해 모두 증가하였으며, PA군이 MA군에 비해 유의성 있는 증가경향을 보였다. 이와 반대로 과도한 세포자멸사가 출혈성 침윤지역

의 표피세포에서 발생하여 분열과 세포자멸사의 균형이 무너졌다. 세포자멸사는 MA군과 PA군에서 CON군에 비해 모두 감소하였으며, PA군이 MA군보다 유의성 있는 감소경향을 보였다.

이와 같이 MA군과 PA군에서 COX-1 발현 증가를 통한 prostaglandin의 정상적인 분비는 점액과 중탄산염 보호장벽을 유지시켰으며, 염증매개물질인 NF- $\kappa$ B p50, COX-2, IL-12B, ICAM-1의 활성 억제가 관찰되었다. 또한 점막세포의 세포분열 지속과 세포자멸사 억제를 통해 안정적인 점액표면상피를 유지할 수 있었다. 그 결과 MA군과 PA군의 점막에서 관찰된 점막세포의 손상과 염증반응 정도는 CON군보다 약하게 나타났고, MA군에 비해 PA군에서 정상적인 위점막에 더 가까운 형태가 관찰되었다.

이상의 결과로 平陳湯의 위점막 손상에 대한 치료 효과가 인정되었으며, 平陳湯 투여군이 Misoprostol 투여군에 비하여 우수한 효과를 나타내었다.

## 結 論

위점막 손상에 대한 平陳湯의 치료효과를 연구하기 위해 indomethacin을 이용하여 실험용 생쥐에 위점막 손상을 유발시킨 후, 각각 平陳湯과 Misoprostol을 투여하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 위의 외부형태 변화에서 누출혈액의 흔적과 오른위동맥의 분지확장은 Misoprostol 투여군과 平陳湯 투여군에서 모두 감소하였으며, 위점막 손상유발군에서 나타난 위 천공은 관찰되지 않았다.
2. 점막의 일반적인 형태변화에서 출혈성 침식과 궤양 및 모세혈관의 분포는 Misoprostol 투여군과 平陳湯 투여군에서 모두 감소하였다.
3. 중성점액분비세포의 분포와 산성점액분비세포의 분포 및 표면점액세포내 복합당질의 양성반응은 Misoprostol 투여군과 平陳湯 투여군에서 모두 증가하였다.
4. 세포자멸에서 관찰되는 apoptotic cell, 스트레스에 대한 완충적 물질인 Hsp70, 급성염증 관련매개물질인 비만세포, NF- $\kappa$ B p50, COX-2, IL-12B, ICAM-1

은 Misoprostol 투여군과 平陳湯 투여군에서 모두 감소하였는데, 平陳湯 투여군이 Misoprostol 투여군에 비해 유의성 있는 감소경향을 보였다.

5. 세포증식에서 관찰되는 BrdU, 세포내 보호기전에 관여하는 COX-1, 혈관신생성에 관여하는 MIP-2는 Misoprostol 투여군과 平陳湯 투여군에서 모두 증가하였으며, 平陳湯 투여군이 Misoprostol 투여군에 비해 유의성 있는 증가경향을 보였다.

이상의 결과로 미루어 보아 임상적으로 平陳湯이 소화기 염증 및 궤양의 치료에 효과가 있을 것으로 사료되며, 특히 濕痰內阻로 인한 소화기 염증 및 궤양에 임상적 활용이 기대된다.

### 參考文獻

1. Shay H, Sun DCH. Etiology and pathology of peptic ulcer, Bockus' s gastroenterology 3rd ed. Phyladelphia London and Toronto: W.B.Saunders Co. 1974:512.
2. 민영일. 상부위장관 내시경진단. 서울: 일조각. 1998:38-68.
3. 의학교육연구원. 가정의학. 서울: 서울대학교 출판부. 1993:234-236.
4. 박경남. 알기쉬운 위장학. 서울: 디자인메카. 2001:29, 130.
5. 新谷太. 문영명 역. Steps to internal medicine pathophysiology로 이해하는 내과학 소화기질환(6). 서울: 정담. 2002:63-79.
6. 全國韓醫科大學 脾係內科學教授 共著. 脾係內科學. 서울: 아트동방. 1998:239-249.
7. 方藥中, 鄭鐵濤, 李克光, 金壽山, 黃星垣, 董建謙 등. 實用中醫內科學. 中國: 上海科學技術出版社. 1986:207-232.
8. 陳貴廷, 楊思澍. 實用中西醫結合診斷治療學. 北京: 中醫藥科技出版社. 1991:437-441.
9. 危北海, 越榮萊, 李乾构. 中醫脾胃學說應用研究. 北京: 北京出版社. 1993:194-210.
10. 손성숙, 임성우. 四君子湯合蒼朮地榆湯이 위

점막손상에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 1999; 20(2):231-48.

11. 공경환. 香砂六君子湯의 Indomethacin 유발 위점막 손상에 대한 효과. 상지대학교 석사학위논문. 2001.
12. 김혁규, 백태현. 大建中湯의 항궤양 및 위장관에 미치는 효과에 관한 실험적 연구. 대한한의학회지. 1997;18(1):238-50.
13. 강재춘, 박동원, 유기원. 槐花散이 항소화성궤양 및 혈액응고작용에 미치는 실험적 연구. 대한한의학회지. 1997;18(1):238-50.
14. 신혜승. 益胃湯의 Indomethacin 유발 위점막 손상에 대한 효과. 상지대학교 석사학위논문. 2003.
15. 백태현. 平胃分消飲의 Indomethacin 유발 위점막 손상에 대한 효과. 대한한의학회지. 2003; 24(2):94-108.
16. 김상찬, 김선희, 노승현, 박선동, 변성희, 서부일 등. 방제학. 서울: 영림사. 1999:486-487, 528-529.
17. 윤길영. 동의임상방제학. 서울: 한성사. 2002:72.
18. 秦景明. 中國醫學大成 五冊 症因脈治篇. 北京: 中國中醫藥出版社. 1997:272, 315, 350.
19. 許峻. 原本東醫寶鑑. 서울: 남산당. 1998:520.
20. 김완희, 최달영. 장부변증논치. 서울: 정보사. 1996:324.
21. 한규언, 장인규. 平陳湯의 효능에 관한 실험적 연구. 대한한의학회지. 1991; 12(1):276-97.
22. 백동진. 加味歸脾湯이 흰쥐의 실험적 위궤양에 미치는 영향. 대한한의학회지. 1996;17(2): 277-90.
23. 김경환 역음. 이우주의 약리학 강의. 서울: 의학문화사. 1997:719-728.
24. Georg D. Arlt and Maarkus Leyh : Incidence and pathophysiology of peptic ulcer bleeding, Langenbeck' s Arch surg. 2001; 386:75-81.
25. David Y. Graham : NSAID ulcers : prevalence

- and prevention. *Mod Rheumatol.* 2000;10:2-7.
26. Byron Cryer and Andre Dubois : The advent of highly selective inhibitors of cyclooxygenase-a review. *Prostaglandins & other Lipid Mediators.* 1998;56:341-361.
27. Wallace, J. L., and Granger, D. N. : The cellular and molecular basis of gastric mucosal defense. *FASEB.* 1996;10:731-740.
28. Wallace, J. L. : Gastric ulceration ; critical events at the neutrophil-endothelium interface. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1993; 71: p.98-102.
29. Kathleen B. Bamford : Chronic gastrointestinal inflammation. *FEMS Immuno Med Microbio.* 1999;24:161-169.
30. De Maio A. : The heat-shock response. *New Horiz.* 1995;2:198-207
31. Valazquez J. M. and Lindquist S. H : Hsp 70 - Nuclear concentration during enviromental stress and cytoplasmic stroage during recovery. *Cell.* 1984;36:655-622.
32. Baeuerle P. A. : I $\kappa$ B-NF- $\kappa$ B structure: at the interface of inflammation control. *Cell.* 1998;95: 729-731.
33. R. Pabst, H. J. Rothkötter, 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.
34. I. Kirman, B. Vainer, and O. H. Nielsen : Interleukin-15 and its role in chronic inflammatory diseases. *Inflamm res.* 1998;47:285 -289.
35. Martin Kulldorff, Lisa M. McShane, Arthur Schatzkin, Laurence S. Freedman, Michael J. James Moler : Measuring cell proliferation in rectal mucosa : Comparing bromodeoxyuridine (BrdU) and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) assays. *J Clin Epidem.* , 2000;53:875-832.