

## 消積健脾丸顆粒이 흰쥐의 胃運動性에 미치는 영향

홍종희, 윤상협, 김진성, 류봉하  
경희대학교 한의과대학 비계내과 교실

### Effect of *Sojukgunbihwan* granule on Gastric Motility in Rats

Jong-hee Hong, Sang-hyub Yoon, Jin-sung Kim, Bong-ha Ryu

3rd Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Kyung Hee University

**Background & Objective :** The herbal medicine *Sojukgunbihwan* granule has been used for the treatment of functional dyspepsia, generally categorized as a gastric dysmotility disease. However, its mechanisms are not yet well known. Therefore, the effects of *Sojukgunbihwan* granules on gastric motility in rats was investigated.

**Methods :** The myoelectrical activity of the gastric smooth muscle was recorded by a bipolar electrode placed at the gastric antrum of rats. The contractile waves were measured for 30 minutes before and after intragastric administration of each solution(normal saline, Pyungwisan 40mg/kg, *Sojukgunbihwan* granules 60mg/kg) and expressed as the motility index. Gastric emptying was measured by the number of glass beads expelled from the stomach(containing one hundred 1mm glass beads) within an hour after glass beads and test drugs(normal saline, Pyungwisan 40mg/kg, Pyungwisan 120mg/kg, *Sojukgunbihwan* granules 60mg/kg, *Sojukgunbihwan* granules 180mg/kg) were administered. In another series of experiments to evaluate the mechanisms of *Sojukgunbihwan* granules under delayed conditions, the rats were treated with atropine sulfate(1mg/kg, s.c.), cisplatin(10mg/kg, i.p.), and NAME( $N^G$ -nitro-L-arginine methyl ester, 75mg/kg, s.c.) respectively.

**Results :** Intragastric administration of *Sojukgunbihwan* granules increased the myoelectrical activity significantly, gastric motility index rose 25%, and gastric emptying of glass beads was significantly enhanced over a period of 60minutes.

Under the delayed gastric emptying induced by atropine sulfate, cisplatin, and NAME, *Sojukgunbihwan* granules aggravated gastric emptying in the atropine sulfate(5.71±3.45 vs 3.71±4.42) and cisplatin(13.86±3.53 vs 5.14±5.05, p<0.01) treated groups, but enhanced gastric emptying in the NAME treated group(5.00±3.21 vs 11.71±5.65, p<0.05).

**Conclusions :** Results suggest that *Sojukgunbihwan* granules stimulate gastric motility through cholinergic and 5-hydroxytryptamine 3 receptors. Results are indicative of *Sojukgunbihwan* as an especially effective remedy in dysmotility-like functional dyspepsia with impaired reservoir functions such as gastric adaptive relaxation.

**Key Words:** *Sojukgunbihwan* granule, gastric motility, gastric myoelectrical activity, gastric emptying.

### 1. 緒 論

消積健脾丸은 紫檀香, 香附子를 君藥으로 하고 消導, 行氣, 消積 등의 효능을 가진 26가지의 藥物로 구성된 소화불량증에 사용되는 藥劑이다<sup>1</sup>.

韓醫學에서의 消化作用은 後天之本인 脾胃를 중심

으로 脾의 運化機能과 胃의 受納, 腐熟機能에 의해 이루어진다. 이러한 기능의 失調는 痞滿, 不思食, 不嗜食, 噯氣, 吞酸, 吐酸, 嘈噯, 懊憹 등의 內傷諸轉變症이나 心下痞, 心痛, 胃脘痛, 惡心, 嘔吐 등의 消化器病證을 派생시키기도 했다<sup>2</sup>. 이러한 소화불량 관련 병증을 치료한 處方들이 오랜 임상경험의 누적과 함께 계승·발전되었고, 이것은 최근 기능성 소화불량증의 치료에 많은 정보를 제공하고 있다. 실제로 기능성 소화불량증 환자의 상당수가 韓醫學 治療에 의존하고 있으며<sup>3</sup>, 半夏瀉心湯<sup>4</sup>, 六君子湯<sup>5</sup>, 半夏白朮天麻湯<sup>6</sup> 및

· 접수 : 2006. 2. 11. · 채택 : 2006. 3. 3.  
· 교신저자 : 윤상협, 서울특별시 동대문구 회기동 1번지  
경희의료원 3내과 의사실  
(Tel. 02-958-9140, Fax. 02-958-9136  
E-mail : sandrock58@nate.com)

足三里, 內關穴의 鍼刺戟<sup>7,8</sup>이 기능성 소화불량증의 증상 및 위평활근의 전기적 활성 호전에 효과가 있음이 보고된 바 있다. 아울러 심하부 진수음 (succussion splash), 즉 心下支飲이 위마비의 증상 일 수 있다는 관련성이 보고되었다<sup>9</sup>.

기능성 소화불량증은 유병율이 25%를 차지할 만큼 흔하고, 심한 삶의 질의 저하를 초래하는 난치성 질환으로서, 위 내의 특별한 기질적 병변 없이 상복부의 통증 혹은 불쾌감(식후 포만감, 조기 만복감, 복부팽만감, 식욕부진, 구역, 구토, 트림 등)을 주소로 할 때 진단된다<sup>10,11</sup>. 보고된 문헌에 의하면 기능성 소화불량증의 위운동성 장애에 관한 주요 병태생리로는 위배출능의 지연, 부적절한 위의 조절, 위의 팽창에 대한 과민성 등이 거론되고 있다<sup>12</sup>.

한편, 지금까지 국내 한의학계에서 脾胃系 處方の 胃腸管에 관한 기초 연구의 대부분은 胃酸·胃液分泌, 抗潰瘍, 抗蕩下 및 腸管 輸送能에 집중되어 왔으며<sup>13-6</sup>, 胃腸管의 運動을 측정할 경우 摘出腸管과 摘出胃切片을 주로 이용하였다<sup>17,18</sup>. 이러한 실험적 자료는 해당 처방의 임상적 효능에 대한 치료기전을 설명하는데 유용하였으나, 소화기 외래환자의 상당 부분을 차지하는 위장관 운동성 질환의 병태생리와는 잘 부합하지 않게 된다. 따라서 이러한 부분을 보완하기 위해서 脾胃系 處方の 위장관 운동성에 대한 연구가 필요하다고 생각되지만 아직 이 분야에 대한 연구가 매우 부족한 것이 실정이다.

이에 저자는 消積健脾丸顆粒의 치료효능을 확인하고자 흰쥐에서 위평활근의 전기적 활성과 배출능에 미치는 영향을 조사하였으며, 더 나아가 약물의 작용기전을 밝히고자 차단제에 대한 消積健脾丸顆粒의 효과를 평가하였던바 몇 가지 부분에서 유익한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## II. 實 驗

### 1. 材料

#### 1) 動物

실험 동물로 체중 350~450g의 수컷 흰쥐(샘타

코)가 사용되었다. 동물들은 고행사료(항생제 무첨가, 삼양사료 Co.)와 물을 충분히 공급받으면서 12시간의 빛과 어둠 주기가 있는 실험실 환경에서 사육되었다.

#### 2) 藥物

消積健脾丸顆粒은 경희의료원 한방병원에서, 平胃散은 일본 쓰무라 제약회사에서 생산된 액기스 제제를 사용하였다. 각 처방의 구성내용은 Table 1, 2에 나타나 있으며, 1포의 분량은 消積健脾丸顆粒(SJ라고 함)은 3.75g, 平胃散(PW라고 함)은 2.5g이다.

차단제로 사용된 약물 중 atropine sulfate, N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine methyl ester(NAME)는 Sigma사의 제품을, cisplatin은 한국 동아제약의 제품을 사용하였다.

## 2. 方法

### 1) 실험 protocol

각 실험에 사용된 약물의 기준용량은 성인 체중 60kg당 1회 1포를 복용하는 것으로 하였고(消積健脾丸顆粒의 경우 60mg/kg, 平胃散의 경우 40mg/kg) 실험 목적에 따라 각각 1배, 3배를 2ml 증류수에 녹여서 사용하였다. 消積健脾丸顆粒에 대한 대조군으로 동량의 생리식염수와 平胃散을 이용하였다.

위 평활근의 전기적 활성에 대한 실험은 한 군당 5마리로 하고, 실험군을 생리식염수 투여군(NS), 平胃散 1배 투여군(PW-1), 消積健脾丸顆粒 1배 투여군(SJ-1)으로 나누었다.

위배출능에 대한 실험은 한 군을 7마리로 하여 정상 상태에 대해서는 30분 및 60분, 그리고 차단제에 대해서는 60분으로 하여 2가지 section으로 구분하였다. 정상 상태는 생리식염수 투여군(NS), 平胃散 1배 투여군(PW-1), 平胃散 3배 투여군(PW-3), 消積健脾丸顆粒 1배 투여군(SJ-1), 消積健脾丸顆粒 3배 투여군(SJ-3)으로 구분하였다.

### 2) Gastric myoelectrical activity의 측정

동물에게 24시간동안 물만을 공급하고 금식시킨 뒤, sodium pentobarbital(30mg/kg)로 복강마취한 후 개복수술을 시행하였다. Bipolar electrodes를 pylorus

Table 1. Prescription of *Sojukgunbihwan*

Herbal name	Drug name	Scientific name	Dosage(g)
紫檀香	Red Sandalwood	<i>Pterocarpus santalinus Lignum</i>	150
香附子	Cyperi Rhizoma	<i>Cyperus rotundus L.</i>	150
葛根	Puerariae Radix	<i>Pueraria thunbergiana BENTH.</i>	75
蒼朮	Atractylodies Rhizoma	<i>Atractylodes japonica Koidzumi</i>	75
厚朴	Magnoliae Cortex	<i>Magnolia officinalis REHD. et WILS</i>	75
陳皮	Auratii nobilis Pericarpium	<i>Citrus nobilis Makino</i>	75
藿香	Pogostemonis Herba	<i>Pogostemon cablin BENTH.</i>	75
乾薑	Zingiberis Rhizoma	<i>Zingiber officinale ROSCOE</i>	75
良薑	Alpiniae Officinarum Rhizoma	<i>Alpinia officinarum HANCE</i>	75
桂皮	Cinnamomi Cortex	<i>Cinnamomum cassia PRESL</i>	75
山楂	Crataegii Fructus	<i>Crataegus pinnatifida BGE.</i>	75
唐木香	Aucklandiae Radix	<i>Aucklandia lappa DECNE.</i>	75
甘草	Glycyrrhizae Radix	<i>Glycyrrhiza uralensis FISCH</i>	37.5
三稜	Sparganii Rhizoma	<i>Sparganium stoloniferum BUCH.-HAM.</i>	18.75
蓬朮	Zedoariae Rhizoma	<i>Curcuma zedoaria ROSC.</i>	18.75
青皮	Citri Reticulatae Viride Pericarpium	<i>Citrus unshiu MARKOVICH</i>	18.75
神麩	Massa Medicata Fermentata	<i>Triticum sativum Linne</i>	18.75
麥芽	Hordei Fructus Germinatus	<i>Hordeum vulgare Linne</i>	18.75
枳殼	Aurantii Fructus	<i>Citrus aurantium L.</i>	18.75
檳榔	Arecae Semen	<i>Areca catechu L.</i>	18.75
砂仁	Amomi Fructus	<i>Amomum xanthioides WALL.</i>	18.75
草果	Tsaoko Fructus	<i>Amonum tsaoko CREVOST et LEM.</i>	18.75
丁香	Caryophylli Flos	<i>Eugenia caryophyllata THUNB</i>	18.75
白荳蔻	Amomi Rotundus Fructus	<i>Amomum kravanh PIERRE ex CAGNEP.</i>	18.75
胡椒	Piperis Nigri Fructus	<i>Piper nigrum L.</i>	18.75
萹撥	Piperis Longi Fructus	<i>Piper longum L.</i>	18.75
Total amount			1331.25

Table 2. Prescription of *Pyungwisan*

Herbal name	Drug name	Scientific name	Dosage(g)
蒼朮	Atractylodies Rhizoma	<i>Atractylodes japonica Koidzumi</i>	8
陳皮	Auratii nobilis Pericarpium	<i>Citrus nobilis Makino</i>	5.6
厚朴	Magnoliae Cortex	<i>Magnolia officinalis REHD. et WILS</i>	4
甘草	Glycyrrhizae Radix	<i>Glycyrrhiza uralensis FISCH</i>	2.4
Total amount			20

에서 5mm정도 떨어진 antrum의 serosal surface에 삽입하고 7-0 수술용 실로 고정시켰다. Electrode는 약 20cm의 니크롬선을 polyethylene tube(ID 0.28mm, OD

0.61mm, Becton Dickinson and Company)에 넣은 뒤 끝에 stainless steel 소재의 피내침을 연결하고 체액이 스며들지 못하도록 epoxy 수지로 봉합하여 제작

하였다(Fig. 1). 동시에 약물 투여를 위해서 위저 부위에 silicon tube(ID 0.58mm, OD 0.965mm)로 도관을 설치하였다. 그리고 2가닥의 electrode와 tube를 쥐의 목 뒤로 빼 내었다<sup>19</sup>.

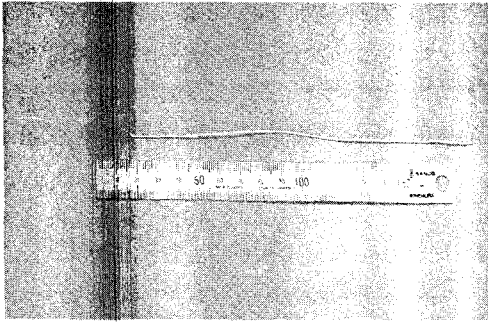


Fig. 1. Electrode.

Myoelectrical activity는 polygraph(<sup>®</sup>GRASS Model 79E.)로 기록하였다. 기록할 때 cutoff frequency는 low 0.15Hz, high 35Hz로 하였다. 수술 후 5일의 회복기간을 가진 뒤에 실험을 시작하였으며, 기록을 시작하기 전 24시간 동안 금식시켰다. 또한 위벽을 자극함으로써 생기는 어떠한 artifact의 영향도 피하기 위해 실험을 시작하기 1시간 전에 urethane 500 mg/kg으로 복강마취하고 Restrainer에 넣어 안정시켰다<sup>20</sup>. 먼저 30분 동안 baseline recording을 하고, 약물을 주입한 다음 다시 30분간 기록하였다(Figure 2). Motility index는 PowerLab(Chart version 4.11, ADInstruments)을 사용하여 약물 투여 전후의 30분간 기록된 누적 전기량(volts/s)으로 평가하였다.

$$\text{Motility index(\%)} = \frac{\text{처치후 누적전기량}}{\text{공복시 누적전기량}} \times 100$$

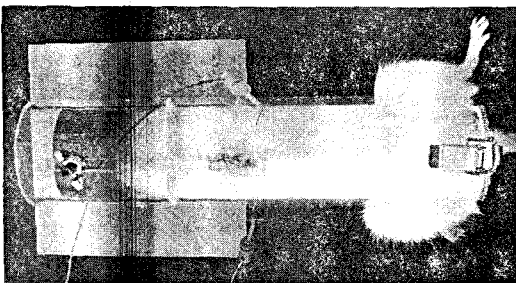


Fig. 2. Measurement of myoelectrical activity.

### 3) Gastric emptying의 측정

Gastric emptying은 Miyata 방식<sup>21</sup>을 약간 변형하여 사용하였다. 흰쥐에게 24시간동안 물만 공급하고 금식시킨 뒤 glass bead(직경 1mm) 100개를 nelaton catheter로 경구 투여하고 30분 또는 60분 뒤 쥐들을 희생시켜서 위를 적출한 뒤 위속에 남아 있는 glass bead의 숫자를 세었다. 위 배출기능은 위에서 배출된 glass bead의 개수로 평가하였다. 이것을 정상상태 및 atropine sulfate(1mg/kg, 피하주사), cisplatin(10mg/kg, 복강주사), NAME(N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine methyl ester, 75mg/kg, 피하주사)의 각 차단제에 대하여 실시하였다. 차단제 사용시 atropine sulfate와 NAME는 주사 직후에, cisplatin은 주사 30분후에 glass bead와 消積健脾丸顆粒을 경구투여하였다.

### 3. 통계처리

모든 실험결과는 평균±표준오차(mean±S.E.)로 나타내었고, 통계처리는 SPSS 10.0 for windows를 이용하였다. 각 실험군간의 통계학적 분석은 one-way analysis of variance(ANOVA)를 사용하였고, 두 군간의 비교에는 Mann-Whitney U-Test를 사용하였다. 모든 test에서 유의수준은 p<0.05로 하였다.

## III. 結 果

### 1. Gastric myoelectrical activity

Gastric myoelectrical activity를 측정할 결과, 消積健脾丸顆粒 1배(SJ-1)를 투여한 군에서는 약물 투여후 20여분까지 전기량이 증가한 것을 볼 수 있었으나 normal saline(NS)을 투여한 군과 平胃散 1배(PW-1)를 투여한 군에서는 처치전과 후에 전기량에 큰 변화가 나타나지 않았다(Fig. 3). Gastric motility index(%) 역시 消積健脾丸顆粒 1배를 투여한 실험군에서는 25.56±8.32%로 나타나 통계적 유의성이 인정되었다(P<0.05). Normal saline을 투여한 군은 7.98±13.06%, 平胃散 1배를 투여한 군은 3.66±6.35%로 나타나 平胃散 투여군에서 오히려 motility가 감소하는 양상을 보였다(Fig. 4).

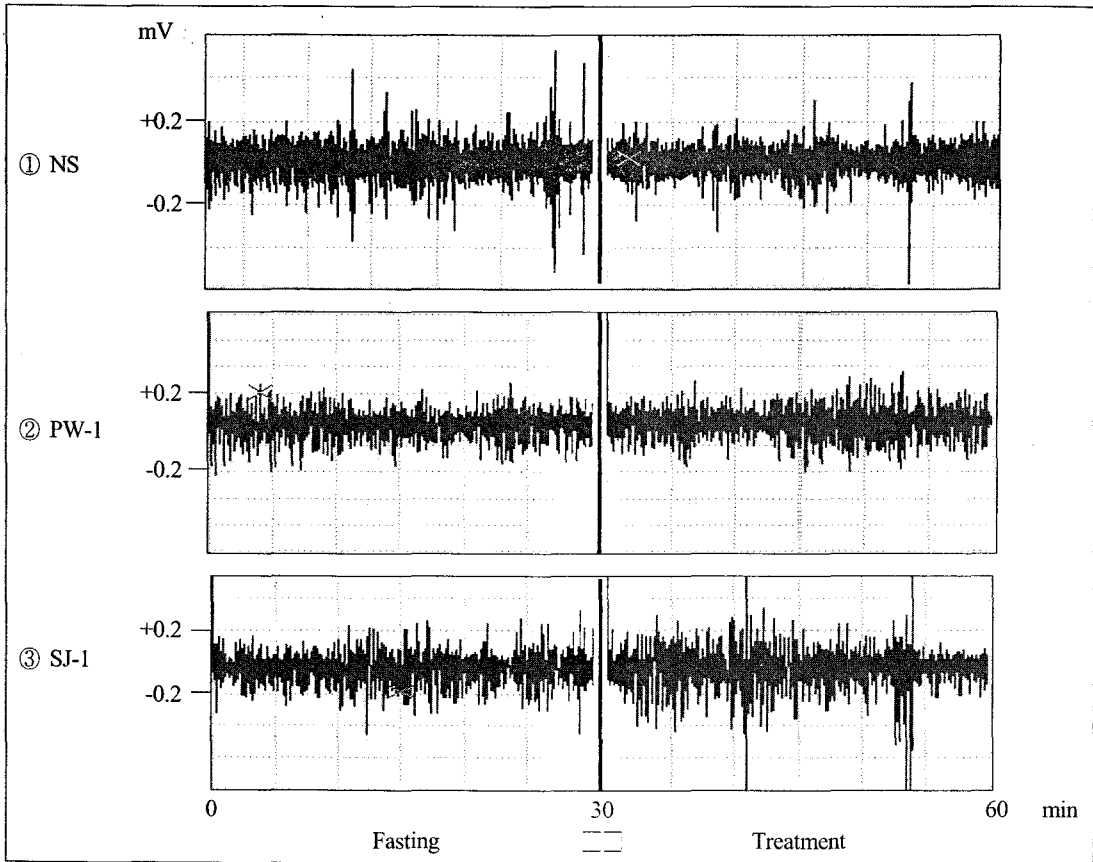


Fig. 3. Typical tracings of gastric myoelectrical activity before and after treatment in the groups of normal saline(NS), *Pyungwisan* 40mg/kg(PW-1), and *Sojukgunbihwan* 60mg/kg(SJ-1) of the anesthetic rats. Arrow shows the point of drug administration.

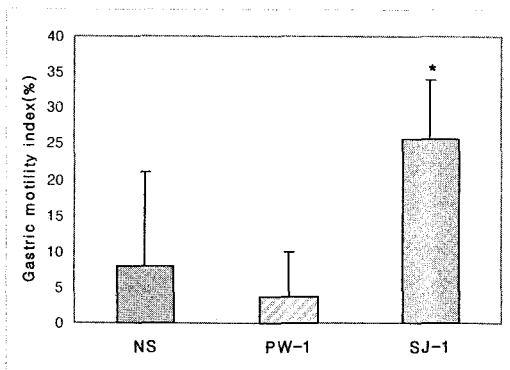


Fig. 4. Gastric motility index(%) of normal saline(NS), *Pyungwisan* 40mg/kg(PW-1), and *Sojukgunbihwan* 60mg/kg(SJ-1). All data is mean±S.E. of 5 rats. \*P<0.05, by ANOVA.

## 2. Gastric emptying

### 1) 정상상태에서의 효능

30분 배출능에서는 별다른 유의성이 관찰되지 않았다. 배출된 구슬수는 消積健脾丸顆粒, 平胃散, 생리식염수 투여 순으로 나타났다. 한편 消積健脾丸顆粒은 용량증가에 따라 위배출능이 떨어지지만 平胃散은 반대의 현상을 보였다. 消積健脾丸顆粒 1배를 투여한 군에서는 11.71±6.29개, 消積健脾丸顆粒 3배를 투여한 군에서는 9.29±7.57개, 平胃散 1배를 투여한 군에서는 7.43±4.86개, 平胃散 3배를 투여한 군에서는 8.71±3.45개, normal saline을 투여한 군에서는 6.71±5.02개였다(Fig. 5).

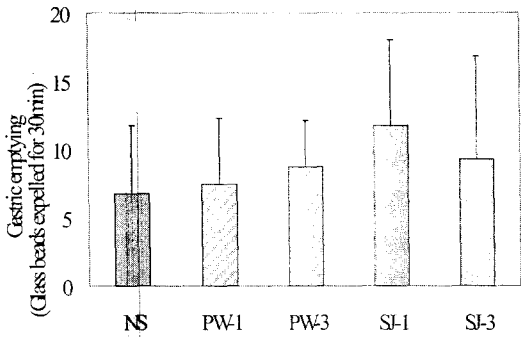


Fig. 5. Effects of normal saline, *Pyungwisan* and *So-jukgunbihwan* on gastric emptying in conscious rats for 30 minutes. All data is mean±S.E. of 7 rats.

60분 배출능은 消積健脾丸顆粒 1배 투여군에서만 유의성이 인정되었다( $p < 0.05$ ). 배출된 구슬수는 消積健脾丸顆粒, normal saline, 平胃散의 투여 순으로 나타났다. 용량 변화에 따른 효능은 30분 배출능과 비슷하게 나타났다. 消積健脾丸顆粒 1배를 투여한 군에서는  $27.57 \pm 13.05$ 개, 消積健脾丸顆粒 3배를 투여한 군에서는  $16.29 \pm 16.46$ 개, normal saline을 투여한 군에서는  $12.43 \pm 5.06$ 개, 平胃散 1배를 투여한 군에서는  $7.86 \pm 2.67$ 개, 平胃散 3배를 투여한 군에서는  $11.57 \pm 11.18$ 개였다(Fig. 6).

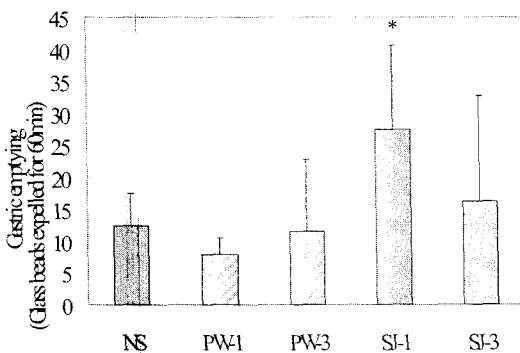


Fig. 6. Effects of normal saline, *Pyungwisan* and *So-jukgunbihwan* on gastric emptying in conscious rats for 60 minutes. All data is mean±S.E. of 7 rats. \* $P < 0.05$ , by ANOVA.

2) 차단제에 대한 消積健脾丸顆粒의 효능

가장 좋은 배출능을 보여준 消積健脾丸顆粒 1배의 기전을 확인하고자 차단제인 atropine sulfate, cisplatin, NAME( $N^G$ -nitro-*L*-arginine methyl ester)를 각각 처리하였다. Atropine sulfate와 NAME는 각각  $5.71 \pm 3.45$ 개,  $5.00 \pm 3.21$ 개로 유의성 있게 위배출능을 떨어뜨렸으나, cisplatin에서는  $13.86 \pm 3.53$ 개로 생리식염수 투여군과 비슷하게 나타나 위배출능의 감소가 인정되지 않았다. 차단제에 있어서 消積健脾丸顆粒 1배는 atropine sulfate에 대해서 유의성은 없었

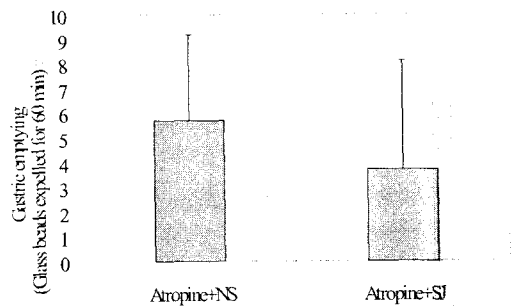


Fig. 7. Effect of *Sojukgunbihwan* 60mg/kg on delayed gastric emptying induced by atropine sulfate(1mg/kg s.c.) in rats. All data is mean±S.E. of 7 rats.

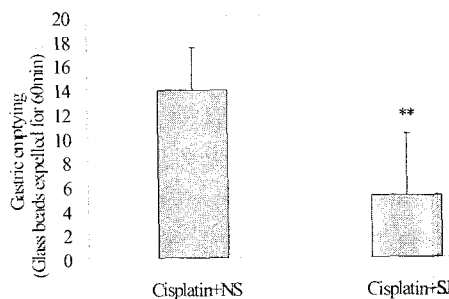


Fig. 8. Effect of *Sojukgunbihwan* 60mg/kg on delayed gastric emptying induced by cisplatin(10mg/kg, i.p.) in rats. All data is mean±S.E. of 7 rats. \*\* $P < 0.01$ , compared with the cisplatin-treated control group(Mann-Whitney U-test).

지만 배출능을 억제시켰고(5.71±3.45개 vs 3.71±4.42개), cisplatin에서는 유의성 있게 배출능을 더욱 억제시켰으며(13.86±3.53개 vs 5.14±5.05개, p<0.01), NAME에 의한 배출능 억제는 유의성 있게 개선시켰다(5.00±3.21개 vs 11.71±5.65개, p<0.05)(Fig. 7, 8, 9).

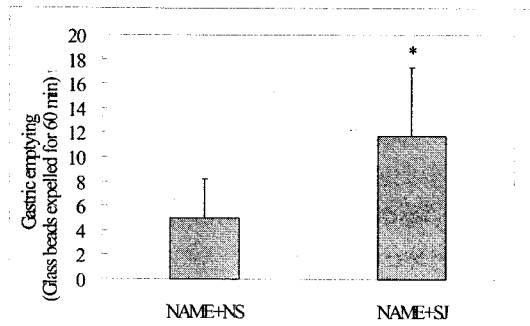


Fig. 9. Effect of *Sojukgunbihwan* 60mg/kg on delayed gastric emptying induced by NAME(N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine methyl ester, 75mg/kg s.c.) in rats. All data is mean±S.E. of 7 rats. \*P<0.05, compared with the NAME-treated control group(Mann-Whitney U-test).

#### IV. 考 察

이 실험은 기능성 소화불량증에 사용되는 消積健脾丸顆粒의 위운동성에 대한 효과와 그 작용기전을 규명하여 이 약물의 임상적 효능을 입증하기 위한 것이다.

기능성 소화불량증은 지난 12개월 동안 적어도 12주 이상 지속적이거나 재발성의 상복부 중심의 통증 혹은 불쾌감 등의 증상이 있음에도 불구하고 통상적인 검사에서 그 원인을 알 수 없는 것을 말한다<sup>22,23</sup>. 이 질환의 국내 유병률은 25%정도로 추정되어 임상빈도가 높고, 일부에서는 극심한 통증 및 불편감, 음식섭취 저하로 인한 급격한 체중감소 등으로 삶의 질 저하를 초래할 수 있으며, 또한 치료가 어렵고 재발율이 높은 난치성 질환으로 인식되면서 최근 활발한 연구가 이루어지고 있다<sup>10,11</sup>.

韓醫學에서도 오랜 세월동안 이러한 증상들을 치료해 왔는데, 최근 기능성 소화불량증에 대한 몇몇 處方 및 鍼治療의 임상보고<sup>4,8</sup>가 있기도 하였으나 이들의 치료효과와 위운동성에 대한 생물학적 기초 연구는 부족하였다. 일반적으로 위운동은 서파의 근원성, 중추와 내장 신경의 신경원성, 및 내분비성의 조절을 받는데 이중에서 가장 상위의 조절은 미주신경이 담당한다. 이러한 위운동성은 주로 전기적 및 기계적 활성으로 평가되는데, 전기적 활성은 위전도를 이용하며, 기계적 활성은 위의 수축력과 배출능에 의한다.

이 실험에서 저자는 消積健脾丸顆粒에 대한 대조군으로 생리식염수와 平胃散을 사용하였는데, 생리식염수는 단순한 용적의 효과를, 平胃散은 약물의 효능을 비교하고자 한 것이다. 특히 平胃散은 胃를 調和시키고 氣平케 함을 목표로 하며, 燥濕하여 脾를 運化하고 行氣和胃하는 효능이 있어서 脾胃의 不和와 飲食 생각이 없는 症과 心腹의 脹痛과 嘔噦, 惡心과 噯氣, 吞酸 등 症을 治療하며, 治療後 胃가 調和되어 氣平하면 즉시 투약을 중지하며 常服은 말아야 한다<sup>24,25</sup>는 등 사용상의 주의점도 있는 消導之劑중 가장 기본이 되는 處方이다. 이 處方에 대한 실험적 연구는 小腸 및 大腸의 輸送能 촉진효과, 抗瀉下 작용, pepsin분비 촉진작용, 위액분비 억제효과, 궤양 형성 예방효과가 있는 것으로 밝혀졌고<sup>13-6</sup>, 적출위의 운동성에는 별다른 영향을 주지 않는 것으로 확인되었다<sup>26</sup>. 그러므로 이러한 문헌적 근거와 실험적 결과 때문에 대조군으로 선택하였다.

본 실험의 결과, 消積健脾丸顆粒은 위운동성 촉진 작용이 있었으나 平胃散은 촉진작용이 없었다. 즉, 消積健脾丸顆粒의 전기적 활성 증가는 위배출능의 촉진과 일치되었고, 平胃散은 위평활근의 전기적 활성과 배출능에 아무런 영향을 미치지 않았다. 平胃散의 이러한 효능은 田代眞一의 보고<sup>27</sup>와도 일치되었다. 하지만 본 실험에서 3배에 대한 위평활근의 전기적 활성 측정은 이루어지지 않았는데, 이것은 3배 용량의 消積健脾丸顆粒이 상당한 점도를 나타내어 삽입된 도관으로 투입이 불가능했기 때문이다. 향후

투입의 기술적 문제를 해결하여 추가적 실험을 실시할 계획이다.

본 실험에서 나타난 또 다른 사실은 배출능에서 유의한 반응성을 보인 消積健脾丸顆粒의 적정용량에 관한 것으로 消積健脾丸顆粒이 고용량보다 저용량에서 효능이 우수하였고 이 효능은 시간대와는 무관하였다는 점이다. 이것은 기능성 소화불량증 환자에 대한 消積健脾丸顆粒의 적정 유효량을 정하는데 좋은 자료가 될 것으로 생각한다.

다음으로는 위의 배출능을 지연시킨다고 알려져 있는 차단제를 사용하여 消積健脾丸顆粒 1배의 이들 차단제에 대한 길항효능 유무를 확인하였는데, 이것은 위운동성에 대한 消積健脾丸顆粒의 작용 기전을 파악하고자 함이다. 본 실험에서는 위장 평활근의 전기적 활성을 증가시키고 배출능을 촉진시키는데 가장 효과가 우수했던 1배의 消積健脾丸顆粒을 선택하였다.

첫째, vagus nerve에 대한 영향을 조사하였다. Vagus nerve는 위수축력을 결정하는 최상위 중추로서 이것의 작용은 부교감신경 말단의 acetylcholine 분비에 의해서 이루어진다. Atropine은 vagus nerve의 acetylcholine 분비를 차단하는 약물인데, atropine에 대하여 길항작용이 있다는 것은 해당 處方에 부교감 신경을 직접 흥분시키는 성분이 있음을 의미한다. 본 실험에서 消積健脾丸顆粒 1배는 atropine에 대해 길항효능을 보여주지 못했고 오히려 통계적 유의성은 없었지만 배출능을 더 떨어뜨렸다. 이것은 消積健脾丸顆粒의 위운동 촉진작용에는 부교감신경의 작용이 필수적임을 뜻하는 바, 이러한 현상은 개의 위수축력에 대한 大建中湯의 실험에서도 확인된 바 있다<sup>28</sup>. 따라서 이러한 결과는 消積健脾丸顆粒의 위운동성 촉진효과가 약물의 직접 작용이 아니라 vagus nerve의 경로를 통한 간접작용임을 추론케 하였다.

둘째, 위장관에 분포하는 5-HT<sub>3</sub> receptor에 대한 역할을 확인하기 위해서 cancer chemotherapy에 사용되는 약제인 cisplatin을 사용하였다. 5-HT<sub>3</sub> receptor는 enterochromaffin cell과 장관 신경에서 다량 유리·분비되는 serotonin과 결합하는데, 장관 신경계에

가장 고농도로 분포하며 구토, 내장 통증, 위소화액 분비, 위운동성, 대장 내용물 통과 시간 등에 관여하는 것으로 알려져 있다<sup>29-32</sup>.

Cisplatin의 부작용 유발 기전은 주로 5-HT<sub>3</sub> receptor를 경유하여 일어난다고 알려져 있으며, 이 한 가지 약제만을 사용할 경우에도 용량 의존적으로 mouse와 rat에서 gastric emptying를 억제하여 위내에 음식물의 축적을 유발한다고 한다. 그래서 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist 들이 cisplatin으로 유발된 위배출능 저하 등의 부작용을 호전시킨다는 연구 결과들이 보고되고 있다<sup>33-5</sup>. Cancer chemotherapy에 의한 심한 오심, 구토, 복부 불편감 및 지연성 위배출도 이 receptor의 활성 증가에 기인된다고 추정되고 있다<sup>33,36</sup>. 한약제 중 生薑(*Zingiber officinale*)의 acetone 추출물과 ethanol 추출물의 일부에서 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist인 ondansetron과 유사한 정도로 위배출능을 향상시킨다는 연구 결과도 있었다<sup>37</sup>. 이 실험에서는 cisplatin 10mg/kg을 복강으로 투여할 경우 gastric emptying을 현저하게 억제시키는 효과가 있다는 연구<sup>37</sup>에 따라 이 용량을 사용하였으나 기존의 보고와는 달리 정상적인 상태에서의 위배출능보다 감소하지 않았다. 이것이 2% cellulose나 normal saline 투여 등의 실험방법상의 차이에서 비롯되었는지는 알 수 없으나 추후 다시 검증해 보아야 할 문제로 생각된다. 이러한 배출능의 차이가 있었지만 cisplatin 주사 후에 消積健脾丸顆粒 1배 투여시 예상과는 달리 normal saline보다 더 현저하게 위배출능을 떨어뜨렸다. 이것은 消積健脾丸顆粒이 5-HT<sub>3</sub> receptor에 대한 cisplatin의 작용을 가중시켰을 가능성이 있음을 보여주었고, 이러한 가능성의 확인은 cisplatin으로 인한 위장관 증상이 있을 경우 消積健脾丸顆粒과 항암제의 병용 투여에 신중해야 함을 시사한다. 이 사실을 더 확인하기 위해서는 5-HT<sub>3</sub> receptor에 대한 직접적 관찰이 필요하다고 생각한다.

셋째, 위장관 평활근 수축의 조절은 부분적으로 nonadrenergic noncholinergic(NANC) nerve에 의해 지배받는다. NANC nerve는 위장관 전체에 걸쳐 존재하는데 음식물을 섭취하는 동안 fundus의 “receptive



relaxation"에 중요한 역할을 한다. 즉, 위가 많은 양의 음식을 받아들이면서 최소한의 압력 증가만 일어나도록 하는 기전이다<sup>38</sup>. 이 기전의 장애는 기능성 소화불량증 환자의 조기만복감, 체중감소와 관련이 있는 것으로 알려져 있다<sup>39</sup>. NANC nerve에 대한 消積健脾丸顆粒의 작용을 확인하기 위해서 NO 합성 억제제인 NAME( $N^G$ -nitro-L-arginine methyl ester)를 투여하였다. Nitric oxide(NO)는 NANC nerve의 신경전달물질의 하나로 여러 종류의 세포에서 기원하는데, 위에서는 mucosa, smooth muscle cell, neuron에서 합성된다. NO는 위장관 평활근 세포의 빠른 과분극을 유발하고 근섬유들을 이완시킨다<sup>38</sup>. NO 합성 억제제들은 위의 fundus의 중주근섬유들의 resting tension을 증가시킨다고 알려져 있으며, 더 나아가 gastric emptying의 지연을 유발한다고 한다<sup>40</sup>. L-NAME의 정맥내 주사는 마취된 상태의 쥐에서 위장관내 압력을 감소시킨다는 보고가 있었으며<sup>41</sup>, 이와 비슷하게 NO 합성 억제제가 깨어 있는 쥐에서 위배출능을 감소시킨다는 보고도 있었다. 이 때 L-arginine 투여에 의해 이 억제효과가 반전되었는데, 이는 NO가 위장관의 수축 운동에 tonic effect를 가진다는 것을 암시한다<sup>42</sup>. 이러한 L-arginine과 같은 작용이 韓藥에서 관찰되었는데, 六君子湯<sup>43</sup>과 蒼朮<sup>44</sup>은  $N^G$ -nitro-L-arginine에 의해 유발된 위배출능 지연을 개선시키는 효능이 있다.

본 실험에서도 NAME의 위운동성 억제에 대해 消積健脾丸顆粒이 배출능을 개선시키는 길항 효과가 있음이 확인되었다. 이것은 위장의 수용성 이완이 억제되어 배출능이 저하된 상태를 개선시키는 효과가 있음을 의미한다. 따라서 이미 보고된 六君子湯, 蒼朮 및 본 실험의 결과에 의할 때 脾胃系에 작용하는 韓藥이 선택적으로 NANC nerve에 반응하는 것인지를 확인하는 것은 韓藥의 위운동성에 대한 특이성을 확인한다는 점에서 상당한 의미가 있다고 판단되며, 이에 관해 추가적 실험이 필요하리라고 생각된다.

이러한 차단제 투여의 실험 결과로 볼 때 消積健脾丸顆粒의 위운동성 촉진에는 choline성 기전과 5-HT<sub>3</sub> receptor가 관여함을 시사하며, 더 나아가 위장의 ada-

ptive relaxation과 같은 저장 기능에 문제가 있는 기능성 소화불량증의 경우에서도 消積健脾丸顆粒이 효과를 나타낼 수 있을 것으로 예상된다.

## V. 結 論

消積健脾丸顆粒이 흰쥐의 위운동성에 미치는 영향을 알아보기 위해서 위평활근의 전기적 활성과 배출능을 측정하였으며, 이것의 작용기전을 알아보기 위해 vagus nerve의 acetylcholine 분비를 차단하는 atropine sulfate, 5-HT<sub>3</sub> receptor에 작용하는 항암제인 cisplatin, NO(nitric oxide) 합성 억제제인 NAME( $N^G$ -nitro-L-arginine methyl ester)의 3가지 약물에 대한 배출능을 측정한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 消積健脾丸顆粒 1배 투여는 유의성 있게 위의 전기적 활성을 증가시켰다( $p < 0.05$ ).
2. 消積健脾丸顆粒 1배 투여는 60분에서 유의성 있게 위배출능을 촉진시켰다( $p < 0.05$ ).
3. 消積健脾丸顆粒 1배 투여는 NAME에 대해서는 유의한 길항 작용을( $p < 0.05$ ), cisplatin에 대해서는 유의한 협동 작용을( $p < 0.01$ ), atropine sulfate에 대해서는 협동 작용의 경향성은 있었지만 유의성은 없었다.

이상의 결과를 요약하면 消積健脾丸顆粒은 위운동성을 촉진시키는 효능이 있었다. 이 작용에는 choline성 경로와 5-HT<sub>3</sub> receptor가 관여할 것으로 생각되며, 특히 위의 수용성 이완장애가 있는 기능성 소화불량증에 효과가 있을 것으로 생각한다.

## 參考文獻

1. 杜鎬京. 慶熙韓方處方集 추보판. 서울: 慶熙大學 校 韓醫科大學 附屬韓方病院; 2000, p.34.
2. 류기원, 박동원, 류봉하, 윤상협. 脾系內科學. 서울: 도서출판 동우; 2000, p.51-8, 65-74, 83-8, 154-9.

3. 전우현, 박재우, 김진석, 홍중희, 홍상선, 박석규 외 4인. 기능성 소화불량증 환자의 한방치료 후 삶의 질 변화에 대한 임상적 평가. 대한한방내과학회지. 2001;22(3):361-6.
4. 윤상협, 류봉하, 류기원, 김진성. 기능성 소화불량증 환자에 대한半夏瀉心湯 역기스제의 임상효과. 대한한방내과학회지. 2003;24(2):329-36.
5. Haraswa S. Multicenter cooperative post-marketing clinical trial of TJ-43 Rikkunshi-to in dysmotility-like dyspepsia. *J of Clin. and Expert. med.* 1998;187(3):201-29.
6. 박석규, 김진석, 홍중희, 홍상선, 임중화, 한숙영 외 4인. 기능성 소화불량증 환자 3인에 대한 평가 및 증례보고. 대한한방내과학회지. 2002;23(2):244-52.
7. Ouyang H, Yin J, Wang Z, Pasricha PJ, Chen JD. Electroacupuncture accelerates gastric emptying in association with changes in vagal activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002;282(2):G390-6.
8. Chang CS, Ko CW, Wu CY, Chen GH. Effect of electrical stimulation on acupuncture points in diabetic patients with gastric dysrhythmia: a pilot study. *Digestion.* 2001;64(3):184-90.
9. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology.* 2004;127(5):1592-622.
10. 최명규. 기능성 소화불량증의 정의 및 역학. 대한 소화관운동학회지. 2000;6:235-40.
11. 송인성. 기능성 소화불량증의 진단. 대한소화관운동학회지. 2000;6:267-73.
12. Jan Tack, K. J. Lee. Pathophysiology and Treatment of Functional Dyspepsia. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(supp. 3):S211-6.
13. 柳逢夏, 張仁圭. 平胃散 投與가 家兎의 胃液中 HCl 및 Pepsin에 미치는 影響에 關한 研究. 大韓韓醫學會誌. 1981;2:5-14.
14. 張仁圭, 許仁茂. 平胃散, 香砂平胃散 및 不換金正氣散의 效能에 關한 實驗的 研究. 慶熙漢醫大論文集. 1990;13:427-61.
15. 류봉하, 박동원, 류기원, 김윤관. 平胃散과 平胃散 構成藥物의 加減方이 摘出臟器, 抗瀉下作用 및 中樞神經系에 미치는 影響. 慶熙漢醫大論文集. 1999;22(1):185-202.
16. 박동원, 김진성, 류봉하, 류기원, 박상현. 平胃散과 그 構成藥物 組合이 胃腸管, 肝損傷 및 血壓에 미치는 影響. 한방성인병학회지. 2000;6(1):184-97.
17. 金革圭, 白泰鉉. 大建中湯의 抗潰瘍 및 胃腸管에 미치는 效果에 關한 實驗的 研究. 대한한의학회지. 1997;18(1):238-50.
18. 김태균, 고성규, 백태현. 參朮健脾湯이 胃腸管에 미치는 影響에 關한 實驗的 研究. 대한한방내과학회지. 1997;18(1):1-14.
19. Kazuo Nishiyama, Makoto Katori, Akinori Ueno, Takashi Ohno, Katsunori Saigenji. Suppression of Myoelectrical Activity of Gastric Smooth Muscle by Endogenous Gastric Prostaglandin E<sub>2</sub>. *Dig Dis Sci.* 1992;37(7):1002-8.
20. Suzuki Y, Harada Y, Ueno A, Katori M, Okabe H. Release of endogenous prostaglandins by mild hyperosmotic saline inhibit tetragastrin-stimulated gastric acid secretion in rats. *Prostaglandins.* 1986;32:401-14.
21. Keiji Miyata, Mayumi Yamano, Takeshi Kamato and Shinobu Akuzawa. Effect of Serotonin (5-HT)<sub>3</sub>-Receptor Antagonists YM060, YMI14(KAE-393), Ondansetron and Granisetron on 5-HT<sub>4</sub> Receptors and Gastric Emptying in Rodents. *Jpn. J. Pharmacol.* 1995;68:205-14.
22. Thompson WG. Non-ulcer dyspepsia. *Can Med Assoc J.* 1984;130:565-9.
23. Lennard-Jones JE. Functional gastrointestinal disorders. *N Engl J Med.* 1983;308:431-5.
24. 申載鏞. 方藥合編解說. 서울: 成輔社; 1991, p.

- 220-1, 295-6.
- 25 許浚. 國譯增補 東醫寶鑑. 서울: 南山堂; 2000, p.135.
- 26 花輪壽彦 著, 조기호, 주용희, 김성준 譯. 漢方診療의 LESSON. 서울: 고려의학; 2001, p.113.
- 27 田代眞一. 漢方藥의藥理. 東京: 醫齒藥出版; 1994, p.17-21.
- 28 Shibata C, Sasaki I, Naito H, Ueno T, Matsuno S. The herbal medicine Dai-Kenchu-Tou stimulates upper gut motility through cholinergic and 5-hydroxytryptamine 3 receptors in conscious dogs. *Surgery*. 1999;126:918-24.
- 29 Yamano M, Kamato T, Miyata K. Participation of a cholinergic mechanism in 5-hydroxytryptamine (5-HT)<sub>3</sub> and 5-HT<sub>4</sub> receptor-mediated stimulation of gastric emptying in rats. *Arzneimittelforschung*. 1997;47(11):1242-6.
- 30 Ozaki A, Sukamoto T. Improvement of cisplatin-induced emesis and delayed gastric emptying by KB-R6933, a novel 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist. *Gen Pharmacol*. 1999;33(3):283-8.
- 31 Nagakura Y, Kiso T, Ito H, Miyata K, Yamaguchi T. The role of 5-hydroxytryptamine<sub>3</sub> and 5-hydroxytryptamine<sub>4</sub> receptors in the regulation of gut motility in the ferret. *Life Sci*. 2000;66(24):PL331-8.
- 32 Aapro M, Blower P. 5-hydroxytryptamine type-3 receptor antagonists for chemotherapy-induced and radiotherapy-induced nausea and emesis: can we safely reduce the dose of administered agents? *Cancer*. 2005;104(1):1-18.
- 33 Yoshida N, Omoya H, Ito T. DAT-582, a novel serotonin receptor-3 antagonist is a potent long lasting antiemetic agent in the ferret and dogs. *Journal of Experimental Pharmacology and Therapeutics*. 1992;260:1159-65.
- 34 Eeckhout C, Vedder A. 5-HT<sub>3</sub> antagonists reverse the cisplatin induced slowing of gastric emptying in fed rats. *Gastroenterology*. 1988;94:A111.
- 35 Kishibayashi N, Ichikawa S, Yokohama T, Ishii A, Karasawa A. Pharmacological properties of KF18259, a novel 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist, in rats: inhibition of the distal colonic function. *Japanese Journal of Pharmacology*. 1993;63:495-502.
- 36 Visnovsky P. The effect of cyclophosphamide and methotrexate on gastric emptying and secretion in rats. *Bratislavske Lekarske Listy*. 1992;93:90-3.
- 37 Sharma S.S., Gupta Y.K.. Reversal of cisplatin-induced delay in gastric emptying in rats by ginger(*Zingiber officinale*). *Journal of Ethnopharmacology*. 1998;62:49-55.
- 38 Abrahamsson H. Non-adrenergic non-cholinergic nervous control of gastrointestinal motility patterns. *Arch Int Pharmacodyn Thér*. 1986;280(suppl):50.
- 39 Tack J. Functional Dyspepsia: Impaired Fundic Accommodation. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2000;3(4):287-94.
- 40 Plourde V, Quintero E, Suto G, Coimbra C, Tache Y. Delayed gastric emptying induced by inhibitors of nitric oxide synthase in rats. *Eur J Pharmacol*. 1994;256:125-9.
- 41 Lefebvre RA, Baert E, Barbier AJ. Influence of L-N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine on non-adrenergic non-cholinergic relaxation in the guinea-pig gastric fundus. *Br J Pharmacol*. 1992;106:173-8.
- 42 A. Çorak, T. Co kun, . Alican, H. Kurtel, B. Ç. Ye en. The Effect of Nitric Oxide Synthase Blockade and Indometacin on Gastric Emptying and Gastric Contractility. *Pharmacology*. 1997;54:298-304.
- 43 Kido T, Nakai Y, Kase Y, Sakakibara I, Nomura M, Takeda S et al. Effects of Rikkunshi-to, a Traditional Japanese Medicine, on the Delay of

Gastic Emptying Induced by N(G)-Nitro-L-arginine. *J Pharmacol Sci.* 2005;98(2):161-7.

44 Nakai Y, Kido T, Hashimoto K, Kase Y, Sakakibara I, Higuchi M et al. Effect of the rhizo-

mes of *Atractylodes lancea* and its constituents on the delay of gastric emptying. *J Ethnopharmacol.* 2003;84(1):51-5.