

흰쥐의 胃 排出能에 대한 半夏瀉心湯의 效能

이준석, 윤상협, 김진성, 류봉하
경희대학교 한의과대학 비계내과학교실

Effect of Banhasasimtang Granule on Gastric Emptying in Rats

Joonsuk Lee, Saunghyub Yoon, Jinsung Kim, Bongha Ryu
3rd Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Kyunghee University

ABSTRACT

Backgrounds & Objectives: Banhasasimtang granule(BHSST) has been used for the treatment of functional dyspepsia regarded as one of the gastric dysmotility disease, but its mechanisms of action are not well known yet. So we investigated the effects of BHSST on gastric emptying and its mechanisms of action in rats.

Methods: Gastric emptying was measured by glass beads(1mm in diameter) expelled from the stomach for 60 min after administration of normal saline(NS) or BHSST 31mg/kg or 93mg/kg in rats. And by the same method gastric emptying was measured after administration of NS or BHSST 93mg/kg in rats treated with atropine sulfate(1mg/kg, s.c.), quinpirol HCl(0.3mg/kg, i.p.), NAME(NG-nitro-L-arginine methyl ester, 75mg/kg, s.c.) or cisplatin(10mg/kg, i.p.) to make delayed gastric emptying.

Results: BHSST 93mg/kg improved gastric emptying more than NS or BHSST 31mg/kg($p=0.016$). Under the delayed gastric emptying, BHSST 93mg/kg improved gastric emptying in the group treated with NAME(5.00 ± 3.101 vs 9.00 ± 3.51 , $p=0.046$), but aggravated it with atropine sulfate(5.71 ± 3.45 vs 2.57 ± 1.62 , $p=0.050$) and cisplatin(12.71 ± 2.29 vs 8.57 ± 5.06 , $p=0.072$).

Conclusions: BHSST improves the gastric emptying through cholinergic and 5-hydroxytryptamine 3 receptors. Especially it is effective to improve gastric emptying delayed by NAME. So we expect that it would be effective in functional dyspepsia with impaired reservoir functions such as gastric adaptive relaxation.

Key words: Banhasasimtang(banxiaxiexintang), gastric emptying, functional dyspepsia

1. 緒 論

· 접수일 : 2006년 5월 11일 · 채택일 : 2006년 6월 16일
· 교신저자 : 윤상협 서울특별시 동대문구 회기동 1번지
경희의료원 3내과
전화 : 02-958-9142 Fax : 02-958-9136
E-mail : sandrock58@nate.com

半夏瀉心湯은 半夏를 君藥으로 乾薑, 黃芩, 人蔘, 黃連, 甘草, 大棗 등의 약물로 구성되었으며, 心下痞를 치료 목표로 하는 방제이다^{1,2}.
心下痞는 자각증상으로서 명치부위가 그득하면

서 답답한 상태를 말하는 것으로 太陽病誤治나 脾之不充 및 痰, 食, 水飲으로 인한 脾胃의 氣機失調로 발생한다³. 현대의학에서의 위장관, 간담계통 질환의 증상으로 여겨지며, 실제로 급만성위장염, 위 십이지장궤양, 만성간염, 만성담도질환에서 나타난다³. 心下痞 치료에 사용되는 半夏瀉心湯이 위장관에 미치는 영향에 대한 연구에서도 위액분비 및 총산도 억제^{4,5}, 실험적 항궤양 효능⁶⁻⁸이 있음이 알려져 있다. 이러한 心下痞와 위장관질환의 연관성으로 볼 때 최근 관심이 높아지고 있는 위 운동성 장애 질환인 기능성 소화불량증과도 많은 관련이 있을 것으로 생각된다. 기능성 소화불량증의 병소 위치는 상복부로 心下痞의 병소위치와 동일하고, 상복부 포만감, 조기만복감, 팽만감, 오심 등 상복부 불쾌감의 증상이 心下痞, 腹中雷鳴, 惡心嘔吐로 표현되는 半夏瀉心湯의 主治症狀와 유사하며, 위배출지연시 나타나는 succussion splash⁹가 胃內停水, 腹中雷鳴으로 일컬어지는 振水音이라는 점과 半夏瀉心湯이 기능성 소화불량증의 증상호전에 유효하다는 임상보고¹⁰ 등이 半夏瀉心湯과 위 운동성과의 상호 관련성을 설명하는 근거가 된다.

그러나 기능성 소화불량증 치료의 근거가 되는 半夏瀉心湯의 위 운동성에 대한 효능 규명이 아직 미흡한 실정이다. 기능성 소화불량증의 원인으로

다양한 병태생리가 거론되고 있지만, 현재 위배출지연^{9,11}에 관한 연구가 가장 활발히 이루어지고 있고 중요한 원인으로 생각되고 있다. 따라서 半夏瀉心湯의 위배출지연 개선효과를 확인하는 것은 기능성 소화불량증의 치료효과를 입증하는 구체적인 자료가 될 것이다. 이에 저자는 半夏瀉心湯으로 흰쥐의 위 배출능에 미치는 영향 및 작용기전에 대한 연구를 진행하여 유의한 결과를 얻었기에 이를 보고하는 바이다.

II. 實 驗

1. 재 료

1) 동 물

실험동물로 수컷 흰쥐(샘타코, 350~450g)를 사용하였다. 동물들은 고품사료(삼양사료 Co.)와 물을 충분히 공급받으면서 12시간의 빛과 어둠 주기가 있는 실험실 환경에서 사육되었다.

2) 약 물

半夏瀉心湯 엑기스 제제(일본 쓰무라 제약회사)를 사용하였다. 1포의 분량은 1.875g이며 처방내용은 Table I과 같다.

위 운동 억제제로는 atropine sulfate, N^G-nitro-L-arginine methyl ester(NAME),

Table I. Prescription of anhasasimtang(1.875g 중)

Herbal name	Drug name	Scientific name	Dosage(g)
半 夏	Pinelliae Tuber	Pinellia ternata Breitenbach	1.250
乾 薑	Zingiberis Rhizoma	Zingiber officinale Roscoe	0.625
黃 芩	Scutellariae Radix	Scutellaria baicalensis Georgi	0.625
人 蔘	Ginseng Radix	Panax ginseng C.A Mey	0.625
黃 連	Coptidis Rhizoma	Coptis japonica Makino	0.250
甘 草	Glycyrrhizae Radix	Glycyrrhiza uralensis Fisch	0.625
상기 처방의 수첨건조엑기스			1.125
Sucrose, fatty acid ester			0.0113
Total amount			1.1363

quinpirole HCl(이상 Sigma Co.), cisplatin(한국 동아제약)을 사용하였다.(Table I)

2. 방법

1) Gastric emptying의 측정

Gastric emptying은 Miyata 방식¹²를 약간 변형하여 측정하였으며, 그 방법은 다음과 같다. 흰쥐들에게 24시간동안 물만 공급하고 금식시킨 뒤 glass bead(Ø 1mm) 100개를 nelaton catheter로 경구 투여하였다. 1시간 뒤 위를 적출한 후 위속에 남아 있는 glass bead의 숫자를 계산하여 배출된 glass bead의 개수로 위 배출능을 평가하였다.

2) 실험 디자인

각 실험에 사용된 半夏瀉心湯의 용량은 성인 체중 60kg당 1회 1포 복용 용량을 기준(31mg/kg)으로 하고 2mL 생리식염수에 녹여서 사용하였다. 半夏瀉心湯에 대한 대조군으로는 동량의 생리식염수를 사용하였다.

실험군은 7마리로 구성되었으며, 정상상태의 경우 생리식염수 투여군(NS), 半夏瀉心湯 1배 용량 투여군(BHSST-1, 31mg/kg), 半夏瀉心湯 3배 용량 투여군(BHSST-3, 93mg/kg)으로 구분하였고, 위 운동 억제제 사용의 경우 atropine sulfate(1mg/kg, 피하주사), quinpirole HCl(0.3mg/kg, 복강주사), NAME(75mg/kg, 피하주사), cisplatin(10mg/kg, 복강주사) 처리군으로 구분하였다. Glass bead와 半夏瀉心湯은 atropine sulfate, quinpirole HCl, NAME의 경우 주사 직후, cisplatin의 경우 주사 30분 후에 경구투여하였다.

3. 통계처리

모든 자료는 평균±표준편차(mean±S.D.)로 나타내었고, 통계처리는 SPSS 12.0 for windows를 이용하였다. 각 실험군간의 통계학적 분석은 3군간의 비교인 경우 one-way analysis of variance(ANOVA)를, 2군간 비교에는 Student's t-test를 사용하였으며, 유의수준은 5% 이하로 하였다.

III. 成 績

1. 정상상태에서의 효능

半夏瀉心湯 3배 투여군은 半夏瀉心湯 1배 투여군이나 생리식염수 투여군보다 위 배출능이 유의성 있게 높았다($p=0.016$). 半夏瀉心湯 3배 투여군에서는 23.29 ± 10.07 개, 생리식염수 투여군에서는 12.43 ± 5.06 개, 半夏瀉心湯 1배 투여군에서는 11.71 ± 5.31 개가 배출되었다(Fig. 1).

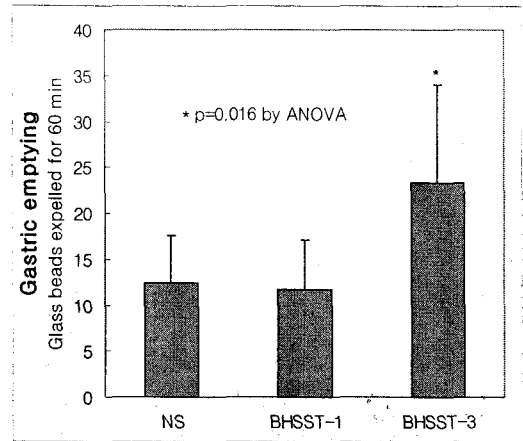


Fig. 1. Effect of normal saline and Banhasasimtang on gastric emptying in conscious rats for 60 min.

All data are mean±S.D. of 7 rats.

NS: Normal saline (0.9% NaCl)

BHSST-1: Banhasasim-tang 31mg/kg

BHSST-3: Banhasasim-tang 93mg/kg

2. 위 운동 억제제에 대한 半夏瀉心湯의 효능

가장 좋은 배출능을 보여준 半夏瀉心湯 3배 용량 투여시의 작용기전을 확인하기 위해 위 운동 억제제인 atropine sulfate, quinpirole HCl, NAME, cisplatin으로 처리한 후 위 배출능을 평가하였다. NAME 처리군에서는 위 배출능이 유의성 있게 증

가하였으며($p=0.046$), atropine sulfate 처리군에서는 유의성은 인정되지 않았지만 위 배출능이 오히려 감소하는 경향성을 보였다($p=0.050$). Quinpirole HCl과 cisplatin 처리군에서는 위 배출능에 대한 유의성 있는 변화가 없었다($p=0.956$, $p=0.072$). Atropine sulfate 처리군에서 생리식염수를 투여한 경우 5.71 ± 3.45 개, 半夏瀉心湯 3배를 투여한 경우 2.57 ± 1.62 개가 배출되었고($p=0.050$), quinpirole HCl 처리군에서는 각각 7.57 ± 4.69 , 7.43 ± 4.76 개($p=0.956$), NAME 처리군에서는 각각 5.00 ± 3.101 , 9.00 ± 3.51 개($p=0.046$), cisplatin 처리군에서는 각각 12.71 ± 2.29 , 8.57 ± 5.06 개가 배출되었다($p=0.072$)(Fig. 2).

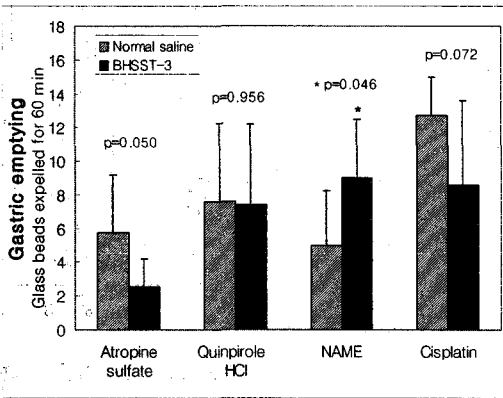


Fig. 2. Effect of Banhasasimtang 93mg/kg on gastric emptying delayed by atropine sulfate(1mg/kg s.c.), quinpirole HCl(0.3mg/kg i.p.), NAME(75mg/kg s.c.) or cisplatin(10mg/kg i.p.). All data are mean±S.D. of 7 rats. P-value was calculated by Student's t-test.

BHSST-3: Banhasasimtang 93mg/kg

IV. 考 察

기능성 소화불량증은 지난 12개월 동안 적어도

12주 이상 지속적이거나 재발성의 상복부 중심의 통증 혹은 불쾌감(상복부 포만감, 조기 반복감, 팽만감, 오심)이 있음에도 불구하고 통상적인 검사에서 그 원인을 알 수 없을 때로 정의된다^{13,14}. 유병률은 미국의 경우 26%, 유럽의 경우 20-40% 정도로 알려지고 있으며^{15,16} 국내에서는 15.4%로 조사되었으나 대략 25%에 이를 것으로 추정될 정도로 그 빈도가 높다^{17,18}. 또한 일부에서 극심한 통증 및 불편감, 음식섭취 저하로 인한 급격한 체중감소 등으로 삶에 대한 질의 저하를 초래할 수 있으며, 치료가 어렵고 재발율이 높은 난치성 질환으로 인식되면서 최근 활발한 연구가 진행되고 있다^{19,20}.

한의학에서도脾胃와 관련하여心下痞,心痛,胃脘痛,惡心,嘔吐 등의 消化器病症과痞滿,不思食·不嗜食,噯氣,吞酸·吐酸,嘈雜,懊憹 등의 內傷諸轉變症의 영역에서 이러한 증상들을 치료해 왔다²¹. 실제로 半夏瀉心湯¹⁰, 六君子湯²², 半夏白朮天麻湯²³이 기능성 소화불량증의 증상 호전에 효과가 있음이 보고된 바 있다.

특히 半夏瀉心湯의 경우 傷寒論¹, 金匱要略²에 수록되어 있으며心下痞를 치료목표로 하는 방제로, 임상적으로心下痞,腹中雷鳴,惡心嘔吐,軟便或泄瀉에 사용되어 왔다²⁴.心下痞란 자각증상으로서 명치부위가 그득하면서 답답한 상태를 말하는 것으로 기능성 소화불량증에서 나타나는 상복부 포만감이나 조기 반복감이心下痞와 병소위치 및 증상에서 유사하며,腹中雷鳴은 위배출 지연시 나타나는 succussion splash⁹, 즉 振水音 소견으로 생각된다. 이러한 사실은 半夏瀉心湯과 기능성 소화불량증과의 상호 관련성, 나아가 위배출 지연을 중심으로 하는 위 운동성과의 상호 관련성을 설명하는 근거가 된다.

기능성 소화불량증의 병태생리 기전으로 위배출 지연^{9,11}, 정신신경성 장애²⁵⁻²⁷, 지방 및 산에 대한 십이지장의 이상 반응²⁸⁻³², 위팽창에 대한 과민성³³⁻³⁵, 식후 위저부의 이완장애³⁶⁻³⁸ 등이 거론되고 있으며, 상복부 중심의 통증은 위팽창에 대한 과민성

과 관련하여, 상복부 포만감 및 조기만복감은 식후 위저부의 이완장애와 관련하여, 상복부 팽만감, 오심 및 구토는 위배출지연과 관련되어 발생한다는 주장이 있다³⁹. 따라서 본 연구는 半夏瀉心湯의 기능성 소화불량증 치료효과를 입증하기 위하여 대표적인 위 운동성 장애인 위배출지연을 중심으로 위저부 이완장애를 포함한 작용기전 규명에 초점을 맞춰 진행하였다.

정상상태에서 半夏瀉心湯의 위 배출능을 확인하기 위한 실험에서 半夏瀉心湯 3배 투여군에서 半夏瀉心湯 1배 투여군 및 생리식염수 투여군보다 흰쥐의 위 배출능이 유의성 있게 증가하였다.

다음으로 半夏瀉心湯이 위 배출능에 영향을 미치는 기전을 확인하기 위해 위 배출능을 지연시킨다고 알려져 있는 위 운동 억제제를 사용하여 본 처방과의 길항효능 유무를 확인하였다. 半夏瀉心湯은 위 배출능을 증가시키는 효과를 보였던 3배 용량을 선택하였다.

첫째, vagus nerve에 대한 영향을 확인하기 위해서 위장관 평활근에 존재하는 muscarinic receptor의 antagonist인 atropine sulfate 및 postganglionic cholinergic nerve에 존재하는 dopamine D₂ receptor의 agonist인 quinpirole HCl을 사용하였다. 위장관 운동은 기본적으로 자율신경의 지배를 받으며 특히 gastric myenteric plexus의 cholinergic system에 의해 조절되므로⁴⁰, 상위신경인 vagus nerve를 포함한 cholinergic system에 대한 평가는 중요하다. Atropine sulfate는 vagus nerve 말단에서 위장관 평활근으로의 acetylcholine 전달을 차단하며, quinpirole HCl은 postganglionic cholinergic nerve의 dopamine D₂ receptor를 활성화시켜 acetylcholine의 분비 자체를 억제시킨다. Atropine sulfate로 위배출지연을 유발한 후 半夏瀉心湯을 투여한 실험에서 위 배출능은 유의성은 없었지만 오히려 더 저하되는 양상을 보였으며, quinpirole HCl의 경우에도 위 배출능을 향상시키지 못했다. 이는 半夏瀉心湯의 위 배출 촉진작용이 약물의 직접적

인 작용이 아니라 vagus nerve의 흥분을 통한 간접적 작용에 의한다는 것을 의미하며, 이러한 현상은 개의 위 수축력에 대한 大健中湯의 실험에서도 확인된 바 있다⁴¹.

둘째, 위장관 평활근 수축에 대한 영향을 확인하기 위해서 nitric oxide(NO) synthase blockade인 NAME를 사용하였다⁴². 위장관 평활근 수축 조절은 부분적으로 nonadrenergic noncholinergic (NANC) 신경에 의해 지배받는데, NO는 NANC 신경의 신경전달물질의 하나로 위장관 평활근 세포의 빠른 과분극을 유발하고 근섬유들을 이완시키는 역할을 한다⁴³. NO synthase blockade는 쥐에서 위저부 중주근섬유들의 resting tension을 증가시키고 위배출지연을 유발시킨다고 알려져 있다⁴⁴. 최근의 연구에서는 六君子湯과 薑朮이 N^G-nitro-L-arginine에 의해 유발된 위배출지연을 개선시켰다는 보고도 있었다^{45,46}. NAME로 위배출지연을 유발한 후 半夏瀉心湯을 투여한 실험에서 흰쥐의 위 배출능은 유의성 있게 향상되었는데, 이는 위의 수용성 이완장애로 발생한 위배출지연을 개선시키는데 효과가 있음을 의미한다. 이러한 효과가 NANC 신경에 대한 선택적인 작용인지, 아니면 vagus nerve를 통한 위 배출능 향상에 따른 결과인지 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

셋째, 위장관에 분포하는 5-HT₃ receptor에 대한 영향을 확인하기 위해서 항암화학요법에 사용되는 cisplatin을 사용하였다. 5-HT₃ receptor는 enterochromaffin cell과 장관 신경에서 다량 유리, 분비되는 serotonin과 결합하는데, 장관 신경계에 가장 고농도로 분포하며 구토, 내장 통증, 위소화액 분비, 위운동성, 대장 내용물 통과시간 등에 관여하는 것으로 알려져 있다⁴⁷⁻⁵⁰. Cisplatin을 포함한 항암화학요법에 의한 오심, 구토, 복부 불편감, 위배출지연 등의 부작용이 주로 5-HT₃ receptor를 경유하여 일어난다고 알려져 있으며, 5-HT₃ receptor antagonist들이 cisplatin으로 유발된 위배출지연 등의 부작용을 호전시킨다는 연구 결과들이 보고되

고 있다⁵¹⁻⁵⁴. 한약재 중 生薑(Zingiber officinale)의 acetone 추출물과 ethanol 추출물의 일부가 5-HT₃ receptor antagonist인 ondansetron과 유사한 정도로 위 배출능을 향상시킨다는 연구 결과도 있었다⁵⁵. Cisplatin으로 위배출지연을 유발한 후半夏瀉心湯을 투여한 실험에서 위 배출능은 유의성은 없었지만 오히려 더 저하되는 양상을 보였는데, 5-HT₃ receptor에 대한 직접적인 관찰이 필요한 사항이지만 cisplatin을 투여중인 환자에게半夏瀉心湯을 병용투여할 경우 주의가 필요할 것으로 보인다.

본 연구를 통해 기능성 소화불량증에 사용되는半夏瀉心湯의 효능 및 작용기전에 대해서,半夏瀉心湯은 cholinergic pathway를 통하여 간접적으로 위 배출능에 영향을 미친다는 사실을 확인하였으며, 추가적으로 NANC 신경이 관여하는 위저부 이완장애 개선에도 영향을 주고, 5-HT₃ receptor가 활성화된 경우半夏瀉心湯의 투여는 위 배출능을 더욱 감소시킨다는 사실을 발견하였다. 추후半夏瀉心湯의 유효성분 및 약리작용에 대한 연구를 통해 작용기전에 대한 구체적인 규명이 필요할 것으로 보이며, 기능성 소화불량증에 효과를 나타내는 여러 가지 한약 처방의 효능과 작용기전에 대한 지속적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

V. 結 論

半夏瀉心湯은 흰쥐의 위 배출능을 증가시키는 효과가 있으며, 이러한 작용에 cholinergic pathway와 5-HT₃ receptor가 관여하는 것으로 생각되고, 특히 위의 수용성 이완장애가 있는 기능성 소화불량증에 효과적일 것으로 생각된다.

參 考 文 獻

1. 張仲景. 傷寒論(新編 仲景全書 中). 서울:大星文化史:1993, p.112-3, 116-7.

2. 張仲景. 金匱要略(新編 仲景全書 中). 서울:大星文化史:1993, p.51.

3. 李長勳. 東醫臨床內科學 I. 서울:法仁文化史:1999, p.271-8.

4. 박치수.半夏瀉心湯의效能에關한實驗的研究.慶熙大學校大學院 碩士學位論文, 1988.

5. 박동원.半夏瀉心湯, 生薑瀉心湯, 甘草瀉心湯 및半夏瀉心湯保險액기스의效能에關한實驗的比較研究.경희의학.1989;5(1):57-67.

6. 조남수.半夏瀉心湯 및半夏瀉心湯加赤石脂가實驗的胃潰瘍에 미치는影響.圓光大學校大學院 碩士學位論文, 1984.

7. 이광규, 최훈, 임종필.半夏瀉心湯과 씨메티딘의併用投與가흰쥐의위배출에 미치는 영향.동의병리학회지.2002;16(3):572-6.

8. 한이수, 최준혁, 임성우.흰쥐의급성십이지장손상에대한半夏瀉心湯의방어효과에關한연구.한의학회지.2002;23(3):188-99.

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. 윤상협, 류봉하, 류기원, 김진성.기능성 소화불량증 환자에 대한半夏瀉心湯역기스제의임상효과.대한한방내과학회지.2003;105(2):329-36.

11. Van Der Voort IR, Osmanoglou E, Seybold M, Heymann-Monnikes I, Tebbe J, Wiedenmann B, Klapp BF, Monnikes H. Electrogastrography as a diagnostic tool for delayed gastric emptying in functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil. 2003;15:467-73.

12. Miyata K, Yamano M, Kamato T, Akuzawa S. Effect of serotonin (5-HT)₃-receptor antagonists YM060, YM114(KAE-393), ondansetron and granisetron on 5-HT₄

- receptors and gastric emptying in rodents. *Jpn J Pharmacol.* 1995;68:205-14.
13. Thompson WG. Non-ulcer dyspepsia. *Can Med Assoc J.* 1984;130:565-9.
 14. Lennard-Jones JE. Functional gastrointestinal disorders. *N Engl J Med.* 1983;308:431-5.
 15. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, Temple RD, Talley NJ, Thompson WG, et al. U.S. Householder Survey of Functional Gastrointestinal Disorders. *Dig Dis Sci.* 1993;38(9):1569-80.
 16. Talley NJ, Colin-Jpnes D, Koch KL, et al. Functional dyspepsia: a classification with guidelines for diagnosis and management. *Gastroenterol Intern.* 1991;4:145-60.
 17. Michell GM, Drosman DA. Survey of the AGA membership relating to patients with functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 1987;92:1283-1248.
 18. 김동진. 불규칙한 식사, 짧은 식사시간이 비체양성 소화불량증과 연관됨. *가정의학회지* 1999; 20(2):176-85.
 19. 최명규. 기능성 소화불량증의 정의 및 역학. *대한소화관운동학회지.* 2000;6:235-40.
 20. 송인성. 기능성 소화불량증의 진단. *대한소화관운동학회지.* 2000;6:267-73.
 21. 류기원, 박동원, 류봉하, 윤상협. 脾系內科學. 서울:도서출판 동우;2000, p.51-8, 65-74, 83-8, 154-9.
 22. Haraswa S. Multicenter cooperative post-marketing clinical trial of TJ-43 Rikkunshi-to in dysmotility-like dyspepsia. *J of Clini. and Expert. med.* 1998;187(3):201-29.
 23. 박석규, 김진석, 홍종희, 홍상선, 임중화, 한숙영 외 4인. 기능성 소화불량증 환자 3인에 대한 평가 및 증례보고. *대한한방내과학회지.* 2002; 23(2):244-52.
 24. Katsutoshi T. KAMPO. Tokyo:K.K.Standard McIntyre;1993. p.245
 25. Creed F, Guthrie E. Psychological factors in the irritable bowel syndrome. *Gut* 1987;28:1307-18.
 26. Bennett EJ, Piesse C, Palmer K, Badcock CA, Tennant CC, Kellow JE. Functional gastrointestinal disorders: psychological, social, and somatic features. *Gut.* 1998;42:414-20.
 27. Hamilton J, Guthrie E, Creed F, Thompson D, Tomenson B, Bennett R, et al. A randomized controlled trial of psychotherapy in patients with chronic functional dyspepsia. *Gastroenterology.* 2000;119:661-9.
 28. Barbera R, Feinle C, Read NW. Abnormal sensitivity to duodenal lipid in patients with functional dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995;7:1051-7.
 29. Feinle C, Rades T, Otto B, Et al. Fat digestion modulates gastrointestinal sensations induced by gastric distension and duodenal lipid in humans. *Gastroenterology.* 2001; 120:1100-7.
 30. Samsom M, Verhagen MA, Van berge Henegouwen GP, Smout AJ. Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients. *Gastroenterology.* 1999; 116:515-20.
 31. Schwarz MP, Samsom M, Smout AJPM. Chemospecific alterations in duodenal perception and motor response in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96:2596-602.
 32. Schwarz MP, Samsom M, Van Berge Henegouwen GP, Smout JPM. Effect of inhibition of gastric acid secretion on

- antropyloroduodenal motor activity and duodenal acid hypersensitivity in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15:1921-8.
33. Mearin F, Cucala M, Azpiroz F, Malagelada JR. The origin of symptoms on the brain-gut axis in functional dyspepsia. *Gastroenterology.* 1991;101:999-1006.
34. Tack J, Broeckaert D, Coulie B, Janssens J. Influence of cisapride on gastric tone and on the perception of gastric distension. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12:761-6.
35. Camilleri M, Coulie B, Tack J. Visceral hypersensitivity: Facts, speculations and challenges. *Gut.* 2001;48:125-31.
36. Gilja OH, Hausken T, Wilhelmsen I, Berstad A. Impaired accommodation of proximal stomach to a meal in functional dyspepsia. *Dig Dis Sci.* 1996;41:689-96.
37. Salet GAM, Samsom M, Roelofs JMM, Van berge Henegouwen GP, Smout AJPM, Akkermans LMA. Responses to gastric distention in functional dyspepsia. *Gut.* 1998;42:823-9.
38. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P, Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology.* 1998;115:1346-52.
39. Tack J, Bisschops R, DeMarchi B. Causes and treatment of functional dyspepsia. *Curr Gastroenterol Rep.* 2001;3(6):530-8.
40. Tazawa S, Masuda N, Koizumi T, Kitazawa M, Nakane T, Miyata H. KDR-5169, a new gastrointestinal prokinetic agent, enhances gastric contractile and emptying activities in dogs and rats. *Eur J Pharmacol.* 2002;434(3):169-76.
41. 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.
42. Corak A, Coskun T, Alican I, Kurtel H, Yegen BC. The Effect of nitric oxide synthase blockade and indometacin on gastric emptying and gastric contractility. *Pharmacology.* 1997;54:298-304.
43. Abrahamsson H. Non-adrenergic non-cholinergic nervous control of gastrointestinal motility patterns. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1986;280(suppl):50.
44. 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.
45. 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 gastric emptying induced by N(G)-Nitro-L-arginine. *J Pharmacol Sci.* 2005;98(2):161-7.
46. Nakai Y, Kido T, Hashimoto K, Kase Y, Sakakibara I, Higuchi M et al. Effect of the rhizomes of *Atractylodes lancea* and its constituents on the delay of gastric emptying. *J Ethnopharmacol.* 2003;84(1):51-5.
47. Yamano M, Kamato T, Miyata K. Participation of a cholinergic mechanism in 5-hydroxytryptamine(5-HT)₃ and 5-HT₄ receptor-mediated stimulation of gastric emptying in rats. *Arzneimittelforschung.* 1997;47(11):1242-6.
48. Ozaki A, Sukamoto T. Improvement of

- cisplatin-induced emesis and delayed gastric emptying by KB-R69102, a novel 5-HT₃ receptor antagonist. *Gen Pharmacol.* 1999; 33(3):283-8.
49. Nagakura Y, Kiso T, Ito H, Miyata K, Yamaguchi T. The role of 5-hydroxytryptamine₃ and 5-hydroxytryptamine₄ receptors in the regulation of gut motility in the ferret. *Life Sci.* 2000;66(105):PL331-8.
 50. 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.
 51. 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.
 52. Eeckhout C, Vedder A. 5-HT₃ antagonists reverse the cisplatin induced slowing of gastric emptying in fed rats. *Gastroenterology.* 1988;94:A111.
 53. Kishibayashi N, Ichikawa S, Yokohama T, Ishii A, Karasawa A. Pharmacological properties of KF18259, a novel 5-HT₃ receptor antagonist, in rats: inhibition of the distal colonic function. *Japanese Journal of Pharmacology.* 1993;63:495-502.
 54. Visnovsky P. The effect of cyclophosphamide and methotrexate on gastric emptying and secretion in rats. *Bratislavske Lekarske Listy.* 1992;93:90-3.
 55. 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.