

향사양위탕이 시스플라틴 유발 랫트의 위장관 기능 장애에 미치는 영향

서은희 · 김성태 · 배나영* · 최애련

대구한의대학교 한의과대학 사상체질과, *부산대학교 한의학전문대학원 임상의학부 사상체질과

Abstract

Beneficial Effect of *Hyangsayangwi-tang* on the Cisplatin-Induced Gastrointestinal Dysfunctions in Rats

Eun-Hee Seo, Seong-Tae Kim, Na-Young Bae*, Ae-Ryun Choi

Dept. of Sasang Constitutional Medicine, College of Oriental Medicine, Daegu Haany Univ.

**Dept. of Sasang Constitutional Medicine, Div. of clinical medicine, School of Korean Medicine, Pusan National University*

Objectives

This study aimed to observe the effect of *Hyangsayangwi-tang* on the cisplatin-induced gastrointestinal dysfunctions in rats.

Methods

Four groups(each of 8 rats per group) were used in this study. Saline and distilled water treated control rats are Intact vehicle control group. Delayed gastrointestinal mortality was induced by intraperitoneal treatment of cisplatin 2mg/kg, once a week for 5 weeks(Cisplatin control group). *Hyangsayangwi-tang* aqueous extracts(HY) were orally administered in a volume of 5 ml/kg, once a day for 14 days from 4th cisplatin treatment(HY group). Ondansetron 1mg/kg was subcutaneously treated, in a volume of 1 ml/kg, as same as HY(ondansetron group). We measured the body weights, intestinal charcoal transit ratio, fecal parameters, fundus MDA, GSH contents and SOD, CAT activities, TPH and MAO activities, pyloric gastrin and serotonin contents with their immunoreactive cells, colonic serotonin-immunoreactive cells, the histopathology of pylorus, fundus mucosa and colon.

Results and Conclusions

- (1) The body weight gains, the small intestinal charcoal transfer rates, the fecal parameters(numbers, weights and water contents) were increased in HY, ondansetron group.
- (2) The inhibit of fundus antioxidant defense systems by cisplatin were decreased in HY, ondansetron group.
- (3) The pyloric TPH activities were increased and the pyloric MAO activities were decreased in HY group.
- (4) The pyloric gastric contents and the gastrin-immunoreactive cells were increased in HY group. And the pyloric serotonin contents and the pyloric and colonic serotonin-immunoreactive cells were decreased in HY group.
- (5) The pylorus atrophic changes and the gastric surface erosive damage regions by cisplatin were favorably inhibited by treatment of HY.

HY, a representative Soeumin prescription improve GI dysfunctions and constipation retarded by cisplatin through modulations of GI enterochromaffin cells, serotonin and gastrin-producing cells and antioxidative systems. Especially HY showed the highest favorable effects more than those of ondansetron.

Key Words: *Hyangsayangwi-tang*, gastrointestinal dysfunctions, cisplatin, Sasang Constitution.

Received September 21, 2013 Revised October 17, 2013 Accepted November 11, 2013

Corresponding Author Ae-Ryun Choi

Dept. of Sasang Constitutional Medicine, College of Oriental Medicine, Daegu Haany Univ.

136, Sincheondong-ro, Suseong-gu, Daegu, 706-828, Republic of Korea

Tel: +82-53-770-2079 Fax: +82-53-764-0566 E-mail: kmdchoi@dhu.ac.kr

© The Society of Sasang Constitutional Medicine. All rights reserved. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons attribution Non-commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>)

I. 緒論

심한 오심, 구토 및 소화장애 같은 소화관 부작용은 현재 사용되고 있는 항암 화학요법제들의 가장 대표적인 부작용으로 알려져 있으며, 이들 부작용으로 인해 암환자의 치료 및 삶의 질적 저하가 일어나고 있는 실정이다¹.

시스플라틴(cisplatin)은 대표적인 항암 화학 요법제 중 하나로 난소, 고환, 방광 및 두경부의 다양한 악성 종양 치료에 사용되나² 매우 효과적인 항암 효과에도 불구하고 신장 손상, 위장관 장애, 이독성(auditory toxicity) 및 말초 신경 장애 등의 다양한 부작용으로 인해 사용이 제한되고 있다. 따라서 시스플라틴에 의한 소화기계 부작용의 제어는 이 약물의 강력한 항암 효과를 활용하는데 매우 중요한 관점이 되고 있으며 현재 항구토제를 포함한 다양한 소화기계 약물의 개발에 있어 대표적인 소화기 장애 모델의 유발에 시스플라틴이 이용되고 있다³.

온단세트론(ondansetron)은 대표적인 5-HT₃ receptors 차단약으로 화학요법에 수반되는 오심 및 구토를 억제하기 위해 사용되고 있지만 심각한 심장독성을 유발시킬 가능성이 있는 것으로 알려지고 있어, 그 사용이 점차 제한되고 있는 실정이다^{4,5}. 최근 한의 학계에서는 한약제를 이용하여 이러한 항암제의 부작용을 경감시키고 면역력을 증가시켜 직·간접적으로 면역력을 증진시키고 삶의 질을 개선할 수 있도록 항암제 부작용 억제와 병용 투여에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다^{6,12}. 하지만 아직 사상체질 처방을 활용하여 시스플라틴으로 유발된 소화기 부작용 증상의 개선 효능에 대한 연구는 없는 상황이다.

본 연구에서는 시스플라틴으로 유발시킨 위장관 기능 장애 랫트를 이용하여 香砂養胃湯의 화학 요법

제 유발 소화관 운동장애에 대한 효과를 온단세트론 투여군과 각각 비교하여 유의한 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

II. 實驗

1. 재료

1) 香砂養胃湯 물 추출물(이하HY)

본 실험에 사용된 약재는 약업사(제천한방약초, 제천, 한국)에서 매입한 것을 현미경하에서 관능검사를 통하여 선정하여 사용하였으며 본 실험에 사용된 香砂養胃湯은 『東醫壽世保元』¹³에 근거하였으며 각 1첩 분량의 조성은 <Table 1>과 같다 (Table 1). 각각 선정된 2첩 분량의 약재를 취하여 정제수 2L로 80°C에서 9시간 가열 추출한 후 흡인 여과한 여과액을 감압농축하여 점조성의 추출물을 얻은 다음 동결 건조시켜 수율 18.60%의 HY를 얻어 실험에 사용하였다. 물 추출한 동결 건조물은 -20°C의 냉장고에 보관하면서 적당한 농도로 희석하여 사용하였다.

2) 실험동물 및 사양관리

본 실험에 사용된 모든 실험동물은 “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals”¹⁴ 및 대구한의대학교 실험동물윤리위원회의 기준에 준하여 취급하였다. 96마리의 수컷 Sprague-Dawley 랫트(6-wk old upon receipt, SLC, Japan)를 14일간의 순화과정을 거쳐 18시간 절식 후의 체중이 180g 이상 될 때 실험에 사용하였으며, 순화과정 및 실험 전 기간동안 온도와 습도를 조절하였고 명암주기는 12시간 주기로 조절하였고 사료

Table 1. Composition of Hyangsayangwi-tang(HY) used in This Study

Herb name	Scientific name	Amounts (g)
人參	<i>Panax ginseng</i> C. A. Meyer	4
白朮	<i>Atractylodes macrocephala</i> Koidzumi	4
白芍藥	<i>Paeonia lactiflora</i> Pallas	4
炙甘草	<i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fischer	4
半夏	<i>Pinellia ternata</i> (Thunb.) Breitenbach	4
香附子	<i>Cyperus rotundus</i> L	4
陳皮	<i>Citrus unshiu</i> Markovich	4
乾薑	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	4
山查肉	<i>Crataegus pinnatifida</i> Bunge	4
砂仁	<i>Amomum villosum</i> Lour	4
白豆蔻	<i>Amomum cadamomum</i> L	4
生薑	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	4
大棗	<i>Zizyphus jujuba</i> var. <i>inermis</i> Rehdcr	4
Total	13 types	52

(Samyang, Korea)와 음수는 자유롭게 공급하였다. 이중 80마리는 시스플라틴을 처리하여 위장관 기능 장애를 유발하였으며 나머지 16마리는 정상 대조군으로 사용하였다. 시스플라틴 투여 시작 3주 후 절식시 체중과 혈중 BUN 및 creatinine 함량이 일정한 대략 반수의 실험동물만 선정하여 실험에 사용하였다. 모든 실험동물은 시스플라틴 처리 시작일, 약물 투여 시작일 및 최종 부검일에 각각 18시간 정도 절식을 실시하였다(이 기간에도 음수는 자유롭게 공급하였다).

2. 방법

1) 실험군 분리 및 약물의 투여

실험동물은 군당 8마리씩 4그룹으로 구분하였다. 생리식염수를 피하 투여한 다음 멸균 증류수를 투여한 한 정상 대조군(Intact vehicle control), 시스플라틴 투여시작 3주후부터 멸균 증류수를 투여한 시스플라틴 대조군(Cisplatin control), 시스플라틴 투여시작 3주후부터 온단세트론 HCl 2H₂O(Qufu Hongly Chemical Ind. Co., China) 1mg/kg 피하 투여군(Ondansetron), 시스플라틴 투여시작 3주후부터 HY를 2주간 경구 투여한 실험군(HY)의 4군으로 구분하여 실험하였다.

시스플라틴 2mg/kg을 생리식염수에 용해시켜 1ml/kg의 용량으로 주 1회씩 5주간 복강 투여하여 위장관

기능 장애를 유발시켰으며 모든 실험동물은 시스플라틴 초회 투여 전 18시간 절식을 실시하였다. 정상 대조군에서는 시스플라틴 대신 동일한 용량의 생리식염수를 동일한 방법으로 복강 투여하였다. HY는 멸균 증류수에 40mg/ml 농도로 희석시켜 동물 체중 kg당 5ml의 용량으로 시스플라틴 투여 시작 3주 후, 시스플라틴 4회 투여 30분 후부터 매일 1회씩 14일간 강제 경구 투여하였다. 또한 온단세트론은 생리식염수에 용해시켜 1mg/kg의 용량으로 시스플라틴 4회 투여 30분 후부터 매일 1회씩 14일간 복강 투여하였고, 정상 및 시스플라틴 대조군에서는 동일한 용량의 멸균 증류수만을 경구 투여하였다.

2) 체중 측정

모든 실험동물의 체중을 시스플라틴 초회 투여 1일 전, 시스플라틴 초회 투여일, 시스플라틴 초회 투여 7, 14, 21, 28, 34 및 35일 후에 각각 측정하였으며 사료섭취에 따른 체중 변화를 최소화하기 위해 시스플라틴 초회 투여일, 약물 투여 시작일(21일) 및 최종 희생일(35일)에 모든 실험동물은 18시간 정도 절식시켰고 실험 시작시의 개체 차이에 의한 체중 변화를 최소화하기 위해 실험 전기간 및 약물 투여 기간 동안의 체중 변화량인 증체량을 각각 측정하였다.

3) 위장관 운동의 평가

탄말이 포함된 유동식을 투여한 다음 위장관 통과 거리를 측정하여 위장관 운동능력을 평가하였다. 즉 모든 실험동물을 약물 14회 투여 후 24시간 동안 절식 시킨 다음 3% 활성탄말(activated charcoal; Sigma, MO, USA)을 0.5% aqueous methylcellulose(Sigma, MO, USA)에 현탁시킨 탄말 유동식을 개체당 1ml씩 강제 경구 투여한 30분 후 희생하여 유문 괄약근에서 맹장 연결 부까지의 소장 전체의 길이와 탄말 유동식이 최종적으로 이동한 길이를 각각 측정하여 탄말 이동율(%)을 각각 산출하였다.

4) 분변 지표의 측정

약물 14회 투여 직후부터 24시간 동안 개별 실험동물이 배출한 분변 수 및 총 습중량을 각각 측정하였으며 자동 수분 분석장비(Automated moisture analyzers balance; Ohaus, MB23, NJ, USA)를 이용하여 건조중량을 각각 측정한 다음 측정된 건조중량과 습중량을 이용하여 분변 수분함량을 산출하였다.

5) 분문위 항산화 system의 측정

약물 투여 14일 및 시스플라틴 투여 시작 5주 후 최종 희생일에 위장관 운동 평가를 실시한 다음 개복하여 위를 적출하여 분문위와 유문위를 분리하고 분문위의 일부를 멸균 생리식염수로 세척하고 주변 지방조직을 제거하였다. 적출한 분문위 10mg을 얼음으로 냉각한 10ml의 KCl(100g/L; pH 7.42)을 이용하여 homogenize한 다음 800×g으로 10분간 원심분리하여 상층액을 분리하고 다시 12,000×g으로 15분간 원심분리 후 상층액을 분리하여 Malondialdehyde(MDA) 및 Glutathione(GSH) 함량을 각각 측정하였으며 Superoxide dismutase(SOD) 및 Catalase(CAT) 활성 역시 각각 측정하였다.

분문위 내 단백질 함량은 bovine serum albumin을 standard로 이용하여 측정하였으며 지질 과산화 정도는 2-thiobarbituric acid를 이용하여 UV-vis spectropho-

tometer(UV-3600, Shimadzu Scientific Instruments, CO, USA)로 흡광도 525nm에서 측정하여 MDA nM/g tissue 단위로 측정하였다. 과산화수소 분해능을 이용하여 CAT 함량을 흡광도 240nm에서 측정하였다. 즉 pH 7.0 온도 25°C하에서 1μmol의 H₂O₂를 분해하는데 필요한 CAT의 함량을 nM/min/mg tissue의 단위로 측정하여 CAT의 활성을 평가하였고, SOD 활성은 nitro-tetrazolium blue와 xanthine 및 xanthine oxidase를 반응시켜 형성되는 superoxide radicals의 양, 즉 형성된 formazan dye를 기초로 하여 평가하였다. SOD의 활성은 상온에서 1분 동안 formazan 형성을 억제하는 SOD 함량을 nM/min/mg tissue 단위로 측정하여 평가하였다. 또한 분문위 GSH 함량은 nM/mg tissue 단위로 측정하였다.

6) Tryptophanhydroxylase(TPH) 및 monoamine oxidase(MAO) 활성의 측정

약물 투여 14일 및 시스플라틴 투여 시작 5주 후 최종 희생일에 위장관 운동 평가를 실시한 다음 개복하여 위를 적출한 다음 분문위와 유문위를 분리하고 유문위의 일부를 멸균 생리 식염수로 세척하고 주변 지방조직을 제거하였다. 유문위 조직을 2ml의 0.1mM perchloric acid(Sigma, MO, USA) 및 0.7mM EDTA(Sigma, MO, USA) 용액을 이용하여 homogenize한 다음 9,000×g으로 5분간 원심분리하고 상층액을 0.45μm membrane filter를 이용하여 여과하였다. 이후 MAO 활성은 kynuramine(Sigma, MO, USA)을 기질로 사용하여 형성된 4-Hydroxyquinolin의 함량을 기초로 하여 emission 파장 380nm 및 excitation 파장 315nm에서 fluorometry(Hitachi, F-4000, Tokyo, Japan)로 정량하여 nM/min/g protein 단위로 측정하였고, 단백질 함량은 bovine serum albumin을 standard로 하여 측정하였다. 또한 TPH의 활성 역시 측정하였다. 즉 준비한 유문위 homogenate와 50mM Tris-HCl(pH 7.4), 4mM dithiothreitol(Sigma, MO, USA), 2mM 6-methyltetrahydropterine(Sigma, MO, USA), 8000U/ml catalase(Sigma,

MO, USA) 및 8mM L-tryptophan(Sigma, MO, USA)을 혼합한 다음 37°C에서 30분간 반응시키고, 6M perchloric acid(Sigma, MO, USA)를 첨가하여 반응을 정지시킨 다음 반응 산물인 serotonin을 HPLC(Agilent 1100, Agilent Technologies, CA, USA)를 이용하여 mM/min/g protein의 단위로 측정하였다.

7) 유문위내 gastrin 및 serotonin 함량의 측정

준비된 유문위 homogenate를 이용하여 HPLC를 이용하여 ng/g tissue 위로 유문위 조직내 serotonin 함량을 측정하였으며 준비된 상층액에서 ELISA kit(Cat No. ADI-900-149, Enzo Life Sciences, NY, USA)를 사용하여 405nm에서 흡광도를 측정하여 ng/g tissue 단위로 유문 조직내 gastrin 함량을 측정하였다.

8) 조직병리학적 관찰

최종 희생일에 일부 분문위, 유문위 조직을 적출한 다음 세포로 절단하고 10% 중성포르말린에 18시간 이상 고정시킨 후 탈수를 거쳐 파라핀 포매 후 3~4 μ m의 파라핀 절편을 제작하였다. 이후 H&E 또는 Alcian blue 염색을 실시하고 광학현미경 하에서 관찰하였으며 분문위 및 유문위 점막 두께의 변화를 관찰하였으며, 점막 손상율을 각각 자동영상분석장치(CCD image analyzer; DMI-300, DMI, Korea)를 이용하여 측정하였다.

9) 면역조직화학학적 관찰

준비한 파라핀 포매 결장 및 유문위 조직 절편을 이용하여 점막내 존재하는 gastrin 또는 serotonin 면역반응성 enterochromaffin 세포의 수적 변화를 각각 관찰하였다. 즉 citrate buffer antigen(epitope) retrieval pretreatment를 실시한 다음 0.1% H₂O₂가 포함된 methanol에 30분간 반응시켜 비특이적 peroxidase 반응을 차단하고, normal goat serum에 1시간 동안 반응시켜 내인성 peroxidase를 제거하였다. 이후 avidin/biotin blocking reagent(Sigma, MO, USA)에 25분간 반응시켜 소화관 조직내 내인성 avidin과 biotin의 활성을 차단하고, gastrin(Cat

No. 20055; dilution 1:2,000; Immunostar, WI, USA) 또는 serotonin(Cat No. AB938; dilution 1:1,000; Chemicon, CA, USA) polyclonal 일차 항체에 4°C에 18시간이상 반응시키고, biotin-ylated universal secondary antibody(Vector Lab. Inc., CA, USA. Dilution 1:50)에 1시간 상온에서 반응시킨 다음, avidin-biotin complex reagents(Vectastain Elite ABC Kit, Vector Lab. Inc., CA, USA. Dilution 1:50)에 1시간 상온에서 반응시키고 peroxidase substrate kit(Vector Lab. Inc., CA, USA)를 이용하여 발색시켰다. 발색 이후 Mayer's Hematoxylin으로 대조 염색을 실시하고 광학현미경하에서 관찰하였다. 본 실험에서 10% 이상의 발색반응을 나타내는 세포를 양성 면역반응 세포로 간주하고 단위 면적 당 소화관 점막내 gastrin 또는 serotonin 양성 면역반응 세포의 수를 각각 자동영상분석장치를 이용하여 산출하였다.

10) 통계처리

모든 수치는 평균 \pm 표준편차로 표시하였으며 다중 비교검증을 이용하여 통계처리를 실시하였고 분산동질성을 Levene test를 실시하여 검증하였다. 등분산일 경우 one way ANOVA test를 실시한 다음 LSD test로 사후 검증을 실시하여 군간의 유의성을 측정하였다. 비등분산일 경우에는 비모수 검증인 Kruskal-Wallis H test를 실시하여 유의성이 인정된 경우에는 MW test를 실시하여 군간의 유의성을 검증하였다. 모든 통계처리는 SPSS for Windows(Release 14.0K, SPSS Inc., USA)를 이용하여 평가하였으며 p-value가 0.05 이하인 경우 통계적 유의성을 인정하였다.

III. 結果

1. 체중의 변화

시스플라틴 대조군에서는 시스플라틴 투여 시작 3주 후부터 정상 대조군에 비해 현저한 체중의 감소가 유의성 있게($p < 0.01$) 관찰되었으며, 결과적으로 실험

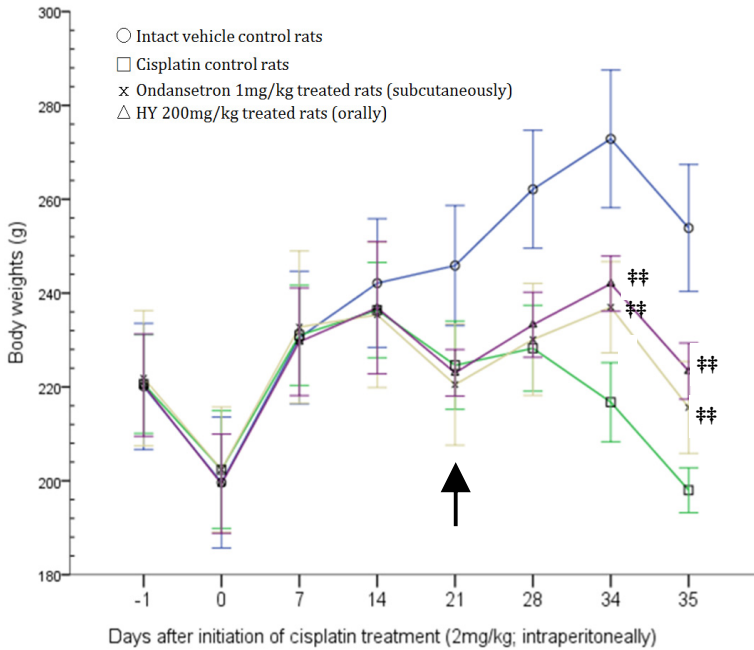


Figure 1. Body weight changes in cisplatin-treated rats
 Values are expressed Mean ± SD
 ## p<0.01 as compared with cisplatin control by MW test

Table 2. Changes on the Intestinal Charcoal Transit in Cisplatin-treated Rats

Groups	Gastrointestinal motilities (during 30min)		
	Total small intestine length(cm)	Length of charcoal meal transferred(cm)	Gastrointestinal charcoal transit ratio(%)
Intact vehicle	129.38±7.87	92.50±7.54	71.46±2.98
Cisplatin	129.88±8.13	46.13±10.19**	35.35±6.26**
Ondansetron	128.63±7.85	63.75±6.71**##	49.58±4.63***
HY	130.75±6.92	70.50±9.58**##	53.99±7.28***

Values are expressed Mean ± SD

**p<0.01 as compared with intact vehicle control by LSD test

##p<0.01 as compared with cisplatin control by LSD test

전기간 및 약물 투여 기간 동안의 증체량 역시 각각 정상 대조군에 비해 유의성 있는(p<0.01) 현저한 감소를 나타내었다. 한편 온단세트론, HY 투여군에서는 각각 약물 투여시작 13일 및 14일 후에 시스플라틴 대조군에 비해 체중의 감소 억제가 유의성 있게 (p<0.01) 관찰되었으며, 실험 전기간 및 약물 투여 기간 동안의 증체량 역시 시스플라틴 대조군에 비해 각각 유의성 있게(p<0.01) 증가하였다 (Figure 1).

2. 위장관 운동의 변화

1) 소장 전체 길이의 변화

최종 투여 후 24시간 동안 절식을 실시한 다음 소장 전체 길이를 측정된 결과, 정상 대조군에 비해 시스플라틴 대조군에서 의미 있는 변화는 나타나지 않았으며 온단세트론, HY 투여군에서도 각각 시스플라틴 대조군에 비해 유의성 있는 변화는 나타나지 않았다 (Table 2).

Table 3. Changes on the Fecal Parameters in Cisplatin-treated Rats

Groups	Fecal Parameters			
	Numbers	Wet-weights(g)	Dry-weights(g)	Water contents(%)
Intact vehicle	38.75±4.59	19.85±2.01	6.08±0.67	69.23±3.32
Cisplatin	20.25±2.12**	8.01±1.73 ^{††}	5.99±1.51	25.57±6.83**
Ondansetron	27.13±2.75***	11.15±1.96 ^{†††}	6.12±0.76	44.58±4.97***
HY	31.38±2.33***	12.76±0.67 ^{†††}	6.09±0.84	52.31±5.87***

Values are expressed Mean ± SD

**p<0.01 as compared with intact vehicle control by LSD test

##p<0.01 as compared with cisplatin control by LSD test

[†] p<0.01 as compared with intact vehicle control by MW test

^{††} p<0.01 as compared with cisplatin control by MW test

2) 소장내 탄분 이동 거리의 변화

정상 대조군에 비해 시스플라틴 대조군에서는 유의성 있는($p<0.01$) 탄분 이동 거리의 감소가 나타났으나, 온단세트론, HY 투여군에서는 각각 시스플라틴 대조군에 비해 유의성 있게($p<0.01$) 증가하였다 (Table 2).

3) 소장내 탄분 이동율의 변화

정상 대조군에 비해 시스플라틴 대조군에서는 소장내 탄분 이동율(소장 전체 길이에 대한 탄분 이동 거리의 비율)이 유의성 있게($p<0.01$) 감소하였으나, 온단세트론, HY 투여군에서는 각각 시스플라틴 대조군에 비해 유의성 있게($p<0.01$) 증가하였다 (Table 2).

3. 분변 지표의 변화

1) 분변 수의 변화

시스플라틴 투여 시작 후 33~34일, 24시간 동안 배출한 분변수를 계수한 결과 정상 대조군에 비해 시스플라틴 대조군에서는 유의성 있게($p<0.01$) 분변 수가 감소하였으나, 온단세트론, HY 투여군에서는 시스플라틴 대조군에 비해 유의성 있게($p<0.01$) 증가하였다 (Table 3).

2) 분변 습증량의 변화

정상 대조군에 비해 시스플라틴 대조군에서는 유

의성 있게($p<0.01$) 분변 습증량이 감소하였으나, 온단세트론, HY 투여군에서는 각각 시스플라틴 대조군에 비해 유의성 있게($p<0.01$) 증가하였다 (Table 3).

3) 분변 건조중량의 변화

시스플라틴에 의해 위장관 운동장애를 유발한 모든 실험군에서 정상 대조군에 비해 의미 있는 분변 건조중량의 변화는 나타나지 않았으며, 온단세트론, HY 투여군에서도 각각 시스플라틴 대조군에 비해 유의성 있는 변화는 나타나지 않았다 (Table 3).

4) 분변 수분함량의 변화

정상 대조군에 비해 시스플라틴 대조군에서는 평균 분변 수분함량이 유의성 있게($p<0.01$) 감소하였으나, 온단세트론, HY 투여군에서는 각각 시스플라틴 대조군에 비해 유의성 있게($p<0.01$) 증가하였다 (Table 3).

4. 분문위 내 항산화 system의 변화

1) MDA 함량의 변화

분문위 조직내 지질 과산화 즉 MDA 함량이 정상 대조군에 비해 시스플라틴 대조군에서는 유의성 있게($p<0.01$) 증가하였으나, 온단세트론, HY 투여군에서는 각각 시스플라틴 대조군에 비해 유의성 있게($p<0.01$) 감소하였다 (Table 4).

Table 4. Changes on the Fundus Antioxidant Systems in Cisplatin-treated Rats

Groups	Fundus antioxidant defense systems			
	MDA(nM/g tissue)	GSH(nM/mg tissue)	SOD(nM/min/mg tissue)	CAT(nM/min/mg tissue)
Intact vehicle	3.63±1.11	4.70±0.90	166.69±36.73	98.40±17.64
Cisplatin	15.05±2.84 ^{††}	1.17±0.18 ^{††}	70.28±10.18 ^{††}	45.30±6.73 ^{††}
Ondansetron	8.71±1.17 ^{†††‡}	1.81±0.18 ^{†††‡}	96.68±13.24 ^{†††‡}	63.51±10.19 ^{†††‡}
HY	6.46±1.17 ^{†††‡}	2.21±0.38 ^{†††‡}	115.09±16.87 ^{†††‡}	76.06±11.18 ^{†††‡}

Values are expressed Mean ± SD

† † p<0.01 and † p<0.05 as compared with intact vehicle control by MW test

‡ ‡ p<0.01 as compared with cisplatin control by MW test

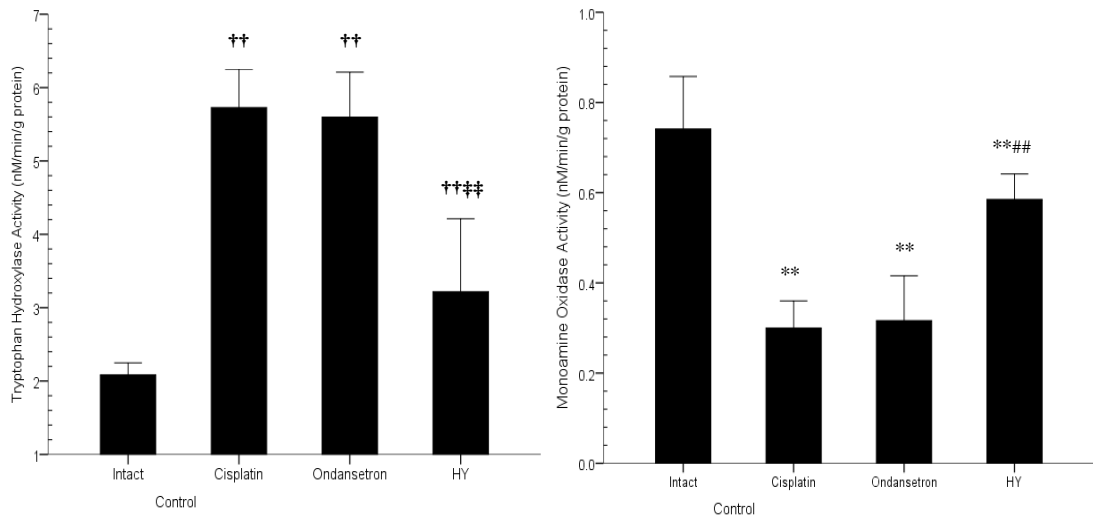


Figure 2. Changes on the pyloric serotonin metabolic enzyme activities in cisplatin-treated rats

Values are expressed Mean ± SD

**p<0.01 as compared with intact vehicle control by LSD test

##p<0.01 as compared with cisplatin control by LSD test

† † p<0.01 as compared with intact vehicle control by MW test

‡ ‡ p<0.01 as compared with cisplatin control by MW test

2) GSH 함량의 변화

분문위 조직내 내인성 항산화제인 GSH 함량이 정상 대조군에 비해 시스플라틴 대조군에서는 유의성 있게($p<0.01$) 감소하였으나, 온단세트론, HY 투여군에서는 각각 시스플라틴 대조군에 비해 유의성 있게 ($p<0.01$) 증가하였다 (Table 4).

3) SOD 활성의 변화

분문위 조직내 내인성 항산화 효소인 SOD 활성이 정상 대조군에 비해 시스플라틴 대조군에서는 유의성

있게($p<0.01$) 감소하였으나, 온단세트론, HY 투여군에서는 각각 시스플라틴 대조군에 비해 유의성 있게 ($p<0.01$) 증가하였다 (Table 4).

4) CAT 활성의 변화

분문위 조직내 내인성 항산화 효소인 CAT 활성이 정상 대조군에 비해 시스플라틴 대조군에서는 유의성 있게($p<0.01$) 감소하였으나, 온단세트론, HY 투여군에서는 각각 시스플라틴 대조군에 비해 유의성 있게 ($p<0.01$) 증가하였다 (Table 4).

Table 5. Changes on the Pylorus Gastrin and Serotonin Contents in Cisplatin-treated Rats

Groups	Pylorus Gastrin and Serotonin Contents(ng/g tissue)	
	Gastrin	Serotonin
Intact vehicle	3.76±0.73	18.67±2.25
Cisplatin	1.66±0.28 ^{††}	66.51±15.60 ^{**}
Ondansetron	1.78±0.35 ^{††}	62.54±12.46 ^{**}
HY	2.50±0.40 ^{††‡‡}	34.14±10.91 ^{***}

Values are expressed Mean ± SD

**p<0.01 as compared with intact vehicle control by LSD test

##p<0.01 as compared with cisplatin control by LSD test

†† p<0.01 as compared with intact vehicle control by MW test

‡‡ p<0.01 as compared with cisplatin control by MW test

5. 유문위 TPH 및 MAO 활성화도

1) TPH 활성화도

유문위 조직내 serotonin 합성 효소인 TPH 활성이 정상 대조군에 비해 시스플라틴 대조군에서는 유의성 있게($p<0.01$) 증가하였으나, HY 투여군에서는 시스플라틴 대조군에 비해 유의성 있게($p<0.01$) 감소하였다. 한편 온단세트론 투여군에서는 시스플라틴 대조군과 비교하여 유의성이 없게 나타났다 (Figure 2).

2) MAO 활성화도

유문위 조직내 serotonin 분해 효소인 MAO 활성이 정상 대조군에 비해 시스플라틴 대조군에서는 유의성 있게($p<0.01$) 감소하였으나, HY 투여군에서는 시스플라틴 대조군에 비해 유의성 있게($p<0.01$) 증가하였다. 한편 온단세트론 투여군에서는 시스플라틴 대조군과 비교하여 유의성이 없게 나타났다 (Figure 2).

6. 유문위 조직내 gastrin 및 serotonin 함량

1) 유문위 gastrin 함량

유문위 조직내 소화 활성 호르몬인 gastrin 함량이 정상 대조군에 비해 시스플라틴 대조군에서는 유의성 있게($p<0.01$) 감소하였으나, HY 투여군에서는 시스플라틴 대조군에 비해 유의성 있게($p<0.01$) 증가하였다. 한편 온단세트론 투여군에서는 시스플라틴 대조군과 비교하여 유의성이 없게 나타났다 (Table 5).

2) 유문위 serotonin 함량

유문위 조직내 염증성 매개 및 소화관 점막 손상을 초래하는 serotonin 함량이 정상 대조군에 비해 시스플라틴 대조군에서는 유의성 있게($p<0.01$) 증가하였으나, HY 투여군에서는 각각 시스플라틴 대조군에 비해 유의성 있게($p<0.01$) 감소하였다. 한편 온단세트론 투여군에서는 시스플라틴 대조군과 유사하게 나타났다 (Table 5).

7. 조직병리학적 변화

1) 분문위의 변화

시스플라틴 대조군에서는 정상 대조군에 비해 분문위 점막 전체의 위축과 함께 표면 점막의 국소 미란성 손상이 초래되어 분문위 점막 두께가 유의성 있게($p<0.01$) 감소하였으며 분문위 점막 손상은 유의성 있게($p<0.01$) 증가하였다. 한편 온단세트론, HY 투여군에서는 시스플라틴 대조군에 비해 분문위 점막의 위축 및 국소 미란성 손상이 감소되어 분문위 점막 두께가 유의성 있게($p<0.01$) 증가하였고 분문위 점막 손상은 감소하였다 (Table 6).

2) 유문위의 변화

시스플라틴 대조군에서는 유문위 점막 전체의 위축과 함께 표면 점막의 국소 미란성 손상이 초래되어 정상 대조군에 비해 유문위 점막 두께가 유의성 있게

Table 6. Changes on the Histomorphometry of the Fundus and Pylorus in Cisplatin-treated Rats

Groups	Histomorphometry (at sacrifice)			
	Fundus Mucosa thicknesses (μm)	Fundus surface mucosa erosive damage(%)	Pylorus mucosa thicknesses (μm)	Pylorus surface mucosa erosive damage(%)
Intact vehicle	822.83±105.48	4.42±2.45	388.79±66.77	5.79±3.78
Cisplatin	436.72±73.77**	55.14±10.98 ^{† †}	145.77±11.97 ^{† †}	64.00±11.48**
Ondansetron	595.59±77.66***	31.23±6.40 ^{† † † †}	263.82±41.27 ^{† † † †}	38.70±7.66***
HY	696.20±108.68***	20.52±5.16 ^{† † † †}	355.62±59.57 ^{† †}	20.31±7.06***

Values are expressed Mean ± SD

**p<0.01 as compared with intact vehicle control by LSD test

##p<0.01 as compared with cisplatin control by LSD test

† † p<0.01 as compared with intact vehicle control by MW test

† † † p<0.01 as compared with cisplatin control by MW test

Table 7. Changes on the Histomorphometry of the Colon Including Remnant Fecal Pellets in Cisplatin-treated Rats

Groups	Histomorphometry (at sacrifice)		
	Fecal pellet surface mucous thicknesses(μm)	Mucous producing cell numbers (cells/ml)	Colon mucosa thickness(μm)
Intact vehicle	53.71±12.91	664.63±105.04	286.77±54.22
Cisplatin	7.34±2.32 ^{† †}	138.63±55.48**	116.38±38.97**
Ondansetron	27.39±6.97 ^{† † † †}	352.50±125.98***	192.43±21.00***
HY	47.30±15.56 ^{† † † †}	515.13±111.31***	236.44±33.00***

Values are expressed Mean ± SD

**p<0.01 as compared with intact vehicle control by LSD test

##p<0.01 as compared with cisplatin control by LSD test

† † p<0.01 as compared with intact vehicle control by MW test

† † † p<0.01 as compared with cisplatin control by MW test

(p<0.01) 감소하였으며 유문위 점막 손상율은 유의성 있는(p<0.01) 증가를 나타내었다. 한편 온단세트론, HY 투여군에서는 시스플라틴 대조군에 비해 유문위 점막의 위축 및 국소 미란성 손상이 현저히 감소되어 유문위 점막 두께가 유의성 있게(p<0.01) 증가하였고 유문위 점막 손상율은 감소하였다 (Table 6).

3) 잔존 분변을 포함한 결장의 변화

시스플라틴 대조군에서는 정상 대조군에 비해 잔존 분변을 포함한 결장 점막 두께, 잔존 분변 표면 점액 두께 및 점막내 점액 생산 세포의 수가 유의성 있게(p<0.01) 감소하였다. 한편 온단세트론, HY 투여군에서는 시스플라틴 대조군에 비해 결장 점막 두께, 점액 생산 세포 수 및 잔존 분변 표면 점액 두께가 유의성 있게(p<0.01) 증가하였다 (Table 7).

8. 면역조직화학적 변화

1) 유문위 점막 gastrin 면역반응세포의 변화

시스플라틴 대조군에서는 정상 대조군에 비해 유문위 점막 단위 면적당 유의성 있는(p<0.01) gastrin 면역반응세포의 수적 감소가 나타났다. HY 투여군에서는 시스플라틴 대조군에 비해 유의성 있는(p<0.01) gastrin 면역반응세포의 수적 증가가 관찰되었으나, 온단세트론 투여군에서는 시스플라틴 대조군과 유사하게 수적 변화가 나타났다 (Table 8).

2) 유문위 점막 serotonin 면역반응세포의 변화

시스플라틴 대조군에서는 정상 대조군에 비해 유문위 점막 단위 면적당 유의성 있는(p<0.01) serotonin 면역반응세포의 수적 증가가 나타났다. HY 투여군에서는 시스플라틴 대조군에 비해 유의성 있는(p<0.01)

Table 8. Changes on the Gastrin- and Serotonin-immunoreactive Cells in the Pylorus and Colon Mucosa of Cisplatin-treated Rats

Groups	Number of immunoreactive cells (cells/ml of mucosa)		
	Gastrin-immunoreactive cells in the pylorus mucosa	Serotonin-immunoreactive cells in the pylorus mucosa	Serotonin-immunoreactive cells in the colon mucosa
Intact vehicle	80.63±12.61	10.63±2.39	12.13±2.17
Cisplatin	11.13±2.42 ^{††}	60.38±8.09 ^{††}	66.50±11.94 ^{††}
Ondansetron	11.25±2.25 ^{††}	54.63±15.43 ^{††}	60.50±16.46 ^{††}
HY	54.63±11.06 ^{††‡‡}	28.38±3.96 ^{††‡‡}	24.88±5.54 ^{††‡‡}

Values are expressed Mean ± SD

^{††} p<0.01 as compared with intact vehicle control by MW test

^{††‡‡} p<0.01 as compared with cisplatin control by MW test

serotonin 면역반응세포의 수적 감소가 관찰되었으나, 온단세트론 투여군에서는 시스플라틴 대조군과 유사하게 수적 변화가 나타났다 (Table 8).

3) 결장 점막 serotonin 면역반응세포의 변화

시스플라틴 대조군에서는 정상 매체 대조군에 비해 결장 점막 단위 면적당 유의성 있는($p<0.01$) serotonin 면역반응세포의 수적 증가가 나타났다. HY 투여군에서는 시스플라틴 대조군에 비해 유의성 있는($p<0.01$) serotonin 면역반응세포의 수적 감소가 관찰되었으나, 온단세트론 투여군에서는 시스플라틴 대조군과 유사하게 수적 변화가 나타났다 (Table 8).

IV. 考 察

시스플라틴은 난소, 고환, 방광 및 두경부의 다양한 종양 치료에 사용되고 있는 광범위 화학 요법제의 하나로 비교적 우수한 항암효과를 나타내왔지만, 소화관내에 존재하는 내분비세포의 serotonin 합성 및 serotonin 5-HT₃ receptors를 활성화시켜 위장관의 손상과 함께 위장의 배출능력을 현저히 억제하여 음식물의 위장 내 정체를 초래하는 등 다양한 위장관 독성을 유발하는 것으로 알려져 있다¹⁵. 또한 시스플라틴은 신체를 구성하고 있는 세포 및 실질 조직에 심각한 손상을 초래하는 활성 산소류를 생산하는 대표적인 redox cyler로 작용하여¹⁶ 위장관 점막 세포의 기능 및

DNA의 손상을 초래하여 소화관 기능이상 특히 운동장애를 초래한다¹⁷. 항암 화학 요법시 발생하는 부작용은 오심과 구토가 가장 일반적이며 심한 오심과 구토는 식이 섭취의 감퇴를 초래하여 탈수나 전해질 이상 등을 일으키며 이로 인한 전신상태의 약화는 치료에 부정적인 영향을 미친다¹⁸. 따라서 시스플라틴에 의한 소화기계 부작용의 제어는 이 약물의 강력한 항암효과를 활용하는데 매우 중요한 관점이 되고 있으며 현재 항구토제를 포함한 다양한 소화기계 약물의 개발에 있어 대표적인 소화기 장애 모델의 유발에 시스플라틴이 이용되고 있다³. 현재까지도 항암제 투여시 발생하는 오심 및 구토의 정확한 기전이 알려져 있지 않았으나 최근 많은 동물실험에서 serotonin이 구토를 유발하는 매개 물질로서 제시되어 있는데, serotonin은 중추 및 말초 신경의 신경세포와 장점막의 chromaffin 세포에 광범위하게 존재하는 신경전달체로서 serotonin 수용체에 작용하여 광범위한 오심과 구토를 일으키는 것으로 알려져 있다¹⁸. 최근에 serotonin 수용체에 특히 5-HT₃ 수용체에 선택적으로 길항작용을 나타내는 물질인 온단세트론이 개발되어 항구토제로서 좋은 효과를 나타낸다고 보고되고 있다¹⁸.

온단세트론은 시스플라틴 유발 위장관 장애에도 비교적 저용량으로 항산화 및 5-HT₃ receptor 차단을 통해 우수한 효과를 나타내는 것으로 알려져 있으며¹⁹, 수술 후유증 및 방사선 치료 후의 구토 및 오심에도 비교적 우수한 효과를 보인다²⁰, 부작용으로 두통과 변비, 설사 등의 경미한 증상을 일으키고 그 외에 일시

적인 transaminase의 상승이 보고되었다²¹. 아울러 지연성 오십과 구토에 효과적인 조절이 어려우며 특히 심장독성을 유발시킬 가능성이 있는 것으로 알려지며 이를 개선하기 위한 병합치료에 대한 연구가 꾸준히 이루어지고 있다²².

少陰人 香砂養胃湯은 『東醫壽世保元 辛丑本』¹³ 「新定少陰人病 應用要藥 二十四方」의 하나로 少陰人 胃受寒寒病的 太陰證에 사용하는 처방으로 人蔘, 白朮, 白芍藥, 炙甘草, 半夏, 香附子, 陳皮, 乾薑, 山查肉, 砂仁, 白豆蔻, 生薑 및 大棗의 13 가지 약재로 구성되어 있고 소화기계의 치료를 위해 널리 사용되어 왔으며, 특히 食慾不振, 胸痛, 胃炎, 胃下垂, 胃無力症 등에 응용한다^{13,23}. 砂仁은 모든 氣不利를 다스리는 기능으로 心腹痛과 水穀難消등의 증상을 개선할 수 있으며 脾胃를 溫暖하게 하여 寒冷性 泄痢나 癰亂 등의 증상을 해소하기도 한다. 山查는 健脾開陽의 작용으로 食滯와 宿滯를 해체시키고 結氣를 疏通하며 痰塊나 血塊 등이 쌓여 문친 각종의 덩어리를 풀어낸다. 白朮은 健脾降胃의 효능이 있으며 乾薑, 砂仁, 白豆蔻는 溫裡暖胃의 작용을 한다. 陳皮, 白豆蔻, 生薑은 下氣의 기능을 가지고 있으며 香附子是 開鬱行氣의 작용을 한다. 半夏는 痰鬱解消의 작용이 있으며 山查는 積結解消 그리고 乾薑, 芍藥은 溫經止痛의 작용을 한다²⁴. 香砂養胃湯에 대한 기존 연구로는 김 등²⁵ 이 문헌적 고찰을 통하여 少陰人 香砂養胃湯이 少陰人의 脾胃 질환에 광범위하게 적용할 수 있음을 밝혔고, 실험연구로는 김²⁶이 쥐의 소화관 및 중추신경에 대한 작용을 관찰하여 장관수축운동 억제 작용과 진통, 해열 효과 및 항경련 효과가 있음을 확인하였으며, 최 등²⁷은 노화쥐의 비장, 위장, 췌장세포의 항산화능에 미치는 영향을 연구한 동물 실험 연구가 있다.

본 연구에서는 사상의학에서 소화기 계통의 대표적인 少陰人 처방인 香砂養胃湯의 화학 요법제 유발 소화관 운동장애에 대한 효과를 시스플라틴으로 유발시킨 위장관 기능 장애 랫트를 이용하여 비교,

평가하고자 하였다.

시스플라틴은 대표적인 redox cyler로 작용하여¹⁶, 신체의 다양한 장기에 직접적인 손상을 초래하여 그 결과 현저하게 체중이 감소한다. 본 연구에서도 시스플라틴 투여 시작 3주째 체중이 현저하게 감소하였으며, 이 시기에 체중이 유사한 실험 동물을 선정하여 사용하였다. 한편 온단세트론, HY 투여군에서는 각각 시스플라틴 대조군에 비해 약물 투여 시작 13일 및 14일 후에 체중이 유의성 있게 높게 나타났으며 실험 전기간 및 약물 투여 기간 동안의 증체량 역시 시스플라틴 대조군에 비해 HY, 온단세트론 순으로 유의성 있게 높은 것으로 나타났다 (Figure 2).

이러한 결과는 온단세트론, HY가 각각 다양한 정도의 항산화 효과 또는 시스플라틴에 의해 초래되는 신체 전반에서 일어나는 장기 손상에 대해 어느 정도의 보호 효과를 나타내는 간접적인 증거로 판단되며 향후 다양한 장기에 대한 항산화 및 보호 효과를 평가해야 할 것으로 판단된다.

소화관 운동 장애는 변비와 같은 분변 배출의 감소와 이와 관련된 분변 정체에 따른 과도한 수분 흡수로 인해 분변 수분함량이 현저히 감소되는 것으로 알려져 있어 fecal pellet 수와 분변 수분함량과 같은 분변 지표는 소화관 운동 장애에 대한 다양한 약물의 효과 평가에 이용되어 왔다²⁸. 또한 물질의 소화관내 통과 는 전체 위장관의 운동성을 대변하는 것으로, 소장내 탄분 이동율의 측정은 소화관 운동성의 이상 유무를 진단하는데 매우 유용한 것으로 알려져 있으며²⁸, 소장내 탄분 이동율의 감소는 분변의 정체 즉 변비와 같은 소화관 운동성의 감소 상태를 의미한다²⁹. 본 실험의 결과 HY, 온단세트론 순으로 시스플라틴에 의한 소장내 탄분이동율이 감소하고 분변 배출이 지연 되는 것을 관찰하였으며 온단세트론 투여군과 비교하여 HY은 우수한 효과를 나타내었다 (Table 2, 3). 따라서 온단세트론, HY 투여에 의해 나타난 분변 지표 및 소장의 탄분 이동율의 증가는 온단세트론, HY이 시스플라틴에 의한 소화관 운동 지연을 매우 효과적으로 억제하는 직접적인 증거로 판단된다.

또한 본 실험의 결과 HY, 온단세트론 순으로 시스플라틴에 의한 결장 점막의 위축, 점액 생산 세포의 수적 감소 및 결장내 잔존 분변 표면 점액층의 두께 감소가 현저히 억제되었다 (Table 9). 조직병리학적으로 결장 내 점액의 분비 감소는 변비와 같은 소화기 운동 장애와 직결되며 변비 시 결장내 잔존 분변량이 현저하게 증가하고 결장내 점막의 위축 및 점액 생산 세포가 감소되므로³⁰ HY, 온단세트론의通便 효과를 직접적으로 확인할 수 있는 증거로 판단된다.

지질 과산화에 의해 형성되는 다양한 유독성 물질 특히 활성 산소류는 주변 조직의 파괴를 초래하는 것으로 알려져 있고³¹, 시스플라틴 역시 대표적인 강력한 redox cyler로 작용하여 유해한 활성 산소류를 생산하여 지질 과산화를 초래한다¹⁶⁻¹⁷. GSH는 대표적인 내인성 항산화제로 세포내에서 형성되는 활성 산소류를 감소시켜 다양한 조직 손상을 억제하는 것으로 알려져 있어 조직에서 대표적인 항산화 인자로 작용한다³². 또한 SOD는 세포내의 대표적인 항산화 효소로 세포에서 다양한 산화 물질을 제거하는 역할을 담당하며, CAT 역시 강력한 활성 산화 물질인 H₂O₂를 H₂O로 변환시키는 효소이다³³. 따라서 지질과산화, GSH 함량의 감소, SOD 및 CAT 활성의 억제는 소화관 점막 손상을 억제하는데 있어 매우 중요한 위치를 차지하고 있다³⁴. 본 실험의 결과 HY, 온단세트론 순으로 시스플라틴에 의한 지질 과산화 및 항산화 시스템의 억제를 감소시키는 것으로 관찰되었다. HY은 대조약물로 사용한 온단세트론 투여군보다 비교적 우수한 항산화 효과를 나타내었다 (Table 4).

본 실험의 결과에서 시스플라틴 투여에 의해 분문위, 유문위 및 결장 점막의 현저한 위축과 함께 국소 표면의 미란성 손상이 나타났으나 HY, 온단세트론 순으로 시스플라틴에 의한 소화관 점막 위축 및 국소 표면 손상이 현저히 억제되었다 (Table 6, 7). 따라서 온단세트론, HY은 시스플라틴 뿐만 아니라 다양한 위장관 손상에 유효한 보호 효과를 나타낼 것으로 기대된다.

Gastrin은 위점막 특히 유문 점막에 국소적으로 존

재하는 소화관 내분비세포에서 생산 분비되며, 위산 분비를 촉진시켜 위의 소화기능을 증가시키는 대표적인 호르몬이다³⁵. 한편 시스플라틴에 의해 위장관 운동의 장애 특히 위장관 배출능의 감소가 초래되고³⁶ 결과적으로 gastrin의 생산이 현저히 감소되어 소화불량 또는 식체가 더욱 가증된다³⁷. 본 실험의 결과 HY 투여군에서 시스플라틴에 의한 유문위 점막내 gastrin 함량 및 gastrin 면역반응세포의 수적 감소가 현저히 억제되었음을 확인하였다 (Table 5, 8). 이러한 결과는 HY 투여에 의해 위장관 운동장애가 회복되어 이차적으로 gastrin의 생산 및 gastrin 면역반응세포의 회복이 초래된 것으로 판단되나, 온단세트론 역시 위장관 운동능 및 위점막 조직의 손상 감소에도 불구하고 유문위 점막내 gastrin 함량 및 gastrin 면역반응세포의 수적 변화에 별 다른 영향을 미치지 않는 것으로 관찰되어 이미 잘 알려져 있는 香砂養胃湯²⁷의 항산화 효과 또는 각각의 개별 구성 약제의 항산화 및 항염 효과에 따른 gastrin 생산세포에 대한 보호효과가 초래될 가능성 역시 배제할 수 없어 이 방면으로 좀 더 체계적인 연구가 수행되어야 할 것으로 판단된다.

Serotonin은 위장관 점막층의 기저부에 위치하고 있는 위장관 내분비세포에서 합성 저장되며³⁸ 위장관 점막에 있는 지각 수용체를 자극하여 위장관 기능을 조절한다³⁹. 세포 내 serotonin양은 세로토닌 합성 속도를 조절하는 TPH의 효소 활성에 의해 결정된다⁴⁰. 한편 시스플라틴은 소화관내에 존재하는 내분비세포의 serotonin 합성 및 serotonin 5-HT₃ receptors를 활성화시키거나 serotonin의 분해를 담당하는 세포내 효소인 MAO 활성을 억제시켜 위장관의 손상과 함께 위배출능을 현저히 억제하는 것으로 알려져 있다^{15,36}. 본 실험의 결과 HY 투여군에서 각각 TPH의 활성 증가 및 MAO 활성 억제 정상화시키고, 유문위 및 결장 점막내 serotonin 함량 및 serotonin 면역반응세포의 수적 증가가 현저히 억제되는 것으로 관찰되었으나 온단세트론은 TPH 및 MAO의 활성과 유문위 및 결장 점막내 serotonin 함량 및 serotonin 면역반응세포의 수적변화에는 큰 영향을 미치지 않은 것으로 관찰되었다

(Figure 2), (Table 5, 8).

이상의 결과에서 HY은 각각 항산화 및 gastrin과 serotonin을 생산하는 위장관 내분비세포의 기능조절을 통하여 시스플라틴에 의해 유발된 위장관 손상 및 운동장애에 유효한 효과를 나타내는 것으로 관찰되었다. 또한 HY은 대조약물로 사용한 온단세트론 투여군보다 현저히 우수한 효과를 나타내었다. 少陰人은 腎大脾小하여 腎陰이 왕성하고 脾陽이 부족하기 쉬운 체질로서, 香砂養胃湯은 少陰人 太陰病의 병리기전에 활용하여 脾胃의 기운을 돕고 補脾和脾하고 健脾直脾하는 효과를 보이기 때문에⁴¹ 시스플라틴으로 유발된 위장관 손상 및 운동장애에 우수한 효과를 보이는 것으로 사료된다.

이상의 香砂養胃湯은 각각 다양한 생리활성 물질을 함유하고 있어 향후 개별 구성 약재 각각에 대한 효능 및 생리활성을 나타내는 화학성분의 검색과 더불어 다양한 방면으로 기전적인 연구를 수행해야 할 것으로 판단된다. 또한 少陰人 偏小之臟인 脾臟의 기능을 향상시키고 항산화에 뛰어난 효과를 보이는 香砂養胃湯에 대한 용량 변화에 따른 결과 비교, 병용 투여의 경우의 비교 연구 및 항암과정에 대한 지속적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

V. 結 論

본 연구에서는 시스플라틴으로 유발시킨 위장관 기능 장애 랫트를 이용하여 사상의학에서 香砂養胃湯의 화학 요법제 유발 소화관 운동장애에 대한 효과를 비교 평가하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. HY, 온단세트론 순으로 유의성 있는 체중의 감소 억제가 나타났고 소장내 탄분이동율, 분변 수, 습중량 및 수분함량이 증가하였다.
2. HY, 온단세트론 순으로 시스플라틴에 의한 지질 과산화 및 항산화 시스템에 대한 억제를 감소시키는 것으로 관찰되었다.

3. HY는 serotonin 합성 효소인 TPH 활성이 감소하고 serotonin 분해 효소인 MAO 활성이 증가하였다.
4. HY는 유문위 조직내 소화 활성 호르몬인 gastrin 함량 및 gastrin 면역반응세포가 증가하였고, 유문위 및 결장 점막내 소화관 점막 손상 및 염증을 초래하는 serotonin 함량 및 serotonin 면역반응세포가 감소하였다.
5. HY는 시스플라틴에 의한 소화관 점막 위축 및 국소 표면 손상이 현저히 억제되었다.

이상의 결과에서 香砂養胃湯은 항산화 및 gastrin, serotonin 생산 위장관 내분비세포의 기능조절을 통하여 시스플라틴에 의해 유발된 위장관 손상 및 운동장애에 유효한 효과를 나타내는 것으로 관찰되었다.

VI. 參 考 文 獻

1. Kishibayashi N, Ichikawa S, Yokoyama T, Ishii A, Karasawa A. Pharmacological properties of KF18259, a novel 5-HT₃-receptor antagonist, inrats:inhibition of the distal colonic function. *Jpn J Pharmacol.* 1993;63(4): 495-502.
2. Lebwohl D, Canetta R. Clinical development of platinum complexes in cancer therapy: an historical perspective and an update. *Eur J Cancer.* 1998;34(10):1522-34.
3. Andrews PL, Horn CC. Signals for nausea and emesis: Implications for models of upper gastrointestinal diseases. *Auton Neurosci.* 2006;125(1-2):100-15.
4. Martin C, Roman V, Agay D, Fatôme M. Anti-emetic effect of ondansetron and granisetron after exposure to mixed neutron and gamma irradiation. *Radiat Res.* 1998;149(6):631-6.
5. Hafermann MJ, Namdar R, Seibold GE, Page RL 2nd. Effect of intravenous ondansetron on QT interval prolongation in patients with cardiovascular disease and additional risk factors for torsades: a prospective, observational study. *Drug Healthc Patient Saf.* 2011;3:53-8.

6. Kim JC, Lee KM, Byun BH, Lim SC, Jung TY, Seo JC, et al. Inhibitory Effects of *Sophora flavescens* on the Hepatic & Renal Side Effects of Chemotherapy by Cisplatin. *The Korean Journal of Meridian & Acupoint*. 2005;22(3):165-74. (Korean)
7. Nam JY, Sung JS, Jun HI, Lee JW, Kwon SK, Kim DI. Increasing Effects of Apoptosis When Co-treated *Scutellaria barbata* D. Don. with Anti-cancer Drugs. *The Journal of Oriental Obstetric & Gynecology*. 2009;22(1):125-39. (Korean)
8. Kim HK, Kang YH, Kwak SY, Jung GH, Bae SM, Park EK, et al. Effects of cell growth inhibition on the combination of cisplatin with green tea extracts. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2005;16(4):347-53. (Korean)
9. Rho YS, Ahn KS, Chang SG, Jung JC, Lee KT. Preventive Effect of Crude Drug Preparation (E-kong-san) on Cisplatin induced Nephrotoxicity. *Kor. J. Pharmacogn*. 1998;29(3):258-64. (Korean)
10. Cho SI, Kim HW. Beneficial Effect of *Nodus Nelumbinis Rhizomatis* Extract on Cisplatin-Induced Kidney Toxicity in Rats. *Kor. J. Herbology*. 2003;18(4):127-34. (Korean)
11. Ahn CB, Kwon HY, Youn HM, Jang KJ, Song CH. Beneficial Effect of *Scutellaria Balcalensis* Georgi. Extract (SBGE) on Cisplatin - Induced Acute Renal Failure in Rabbits. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Society*. 2002;19(3):156-67. (Korean)
12. Cho SY, Kim CH, Youn HM, Jang KJ, Ahn CB, Song CH. The Effect of *Plantaginis Semen* Herbal Acupuncture on Acute Renal Failure in Rat. *The Korean Journal of Meridian & Acupoint*. 2005;22(4):117-27. (Korean)
13. Lee JM. *Donguisusebowon*. Seoul:Eulyoo Publishing Co., Ltd. 2002:27-278. (Korean)
14. Institute for Laboratory Animal Research. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. 8th ed. Washington, D.C.:The national academics press. 1985:162-6.
15. Tyers MB. 5-HT₃ receptors and the therapeutic potential of 5-HT₃ receptor antagonists. *Therapie (Paris)*. 1991; 46(6):431-5.
16. Chirino YI, Pedraza-Chaverri J. Role of oxidative and nitrosative stress in cisplatin induced nephrotoxicity. *Exp Toxicol Pathol*. 2009;61(3):223-42.
17. Chang B, Nishikawa M, Sato E, Utsumi K, Inoue M. L-Carnitine inhibits cisplatin induced injury of the kidney and small intestine. *Arch Biochem Biophys*. 2002;405(1):55-64.
18. SM Ahn, GJ Chae, BC Oh, JD Kim. Anti-Emetic Efficacy of Ondansetron Plus Desamethasone in Cisplatin-Based Combination Chemotherapy. *Korean Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1994;37(5):976-94. (Korean)
19. Malik NM, Liu YL, Cole N, Sanger GJ, Andrews PL. Differential effects of dexamethasone, ondansetron and a tachykinin NK1 receptor antagonist (GR205171) on cisplatin-induced changes in behaviour, food intake, pica and gastric function in rats. *Eur J Pharmacol*. 2007;555(2-3):164-73.
20. Martin C, Roman V, Agay D, Fatôme M. Anti-emetic effect of ondansetron and granisetron after exposure to mixed neutron and gamma irradiation. *Radiat Res*. 1998;149(6):631-6.
21. Badary OA, Awad AS, Sherief MA, Hamada FM. In vitro and in vivo effects of ferulic acid on gastrointestinal motility: inhibition of cisplatin-induced delay in gastric emptying in rats. *World J Gastroenterol*. 2006;12(33): 5363-7.
22. Kim YB, Kim JW, Seo DG, Lee CM, Park NH, Song YS, et al. A Randomized Comparison of Tropisetron versus Ondansetron in the Control of Nausea and Vomiting in Gynecologic Cancer Patients Undergone Cisplatin-Based Chemotherapy. *Korean Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1998;41(10):2544-50. (Korean)
23. National federation of department of sasang constitutional medicine, colleges of oriental medicine. *Sasang*

- constitutional medicine. 2nd Ed. Seoul:Jipmoondang. 2004:260, 265, 276, 394-5, 442-80. (Korean)
24. Han KS, Park SS. The Study on the Formative Process of Soeumin Pharmacology -Focused on Gabobon and Sinchukbon-. *J Sasang Constitut Med.* 2006;18(2):15-24. (Korean)
 25. Kim KY, Han JH, Hong SY. The Theoretical Analysis on Soeumin-Hyangsayangwi-tang. *J Sasang Constitut Med.* 1992;4(1):213-9. (Korean)
 26. Kim KY. An Experimental Study on Some Effects of Soeumin-Hyangsayangwi-tang. *J Sasang Constitut Med.* 1989;1(1):153-170. (Korean)
 27. Choi BC, Ahn TW. Anti-oxidant Effect of Hyangsayangwi-tang Decoction in Stomach, Spleen and Pancreas Cell of SD Rats. *J Sasang Constitut Med.* 2008; 20(2):72-84. (Korean)
 28. Wintola OA, Sunmonu TO, Afolayan AJ. The effect of Aloferox Mill. in the treatment of loperamide-induced constipation in Wistar rats. *BMC Gastroenterol.* 2010; 10:95.
 29. Sagar L, Sehgal R, Ojha S. Evaluation of antimotility effect of Lantanacamura L. var. acuelata constituents on neostigmine induced gastrointestinal transit in mice. *BMC Complement Altern Med.* 2005;5:18.
 30. Yang ZH, Yu HJ, Pan A, Du JY, Ruan YC, Ko WH, et al. Cellular mechanisms underlying the laxative effect of flavonol naringenin on rat constipation model. *PLoS One.* 2008;3(10):e3348.
 31. Comporti M. Lipid peroxidation and cellular damage in toxic liver injury. *Lab Invest.* 1985;53(6):599-623.
 32. Odabasoglu F, Cakir A, Suleyman H, Aslan A, Bayir Y, Halici M, et al. Gastroprotective and antioxidant effects of usnic acid on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *J Ethnopharmacol.* 2006;103(1):59-65.
 33. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull.* 1993;49(3):481-93.
 34. Süleyman H, Cadirci E, Albayrak A, Polat B, Halici Z, Koc F, et al. Comparative study on the gastroprotective potential of some antidepressants in indomethacin-induced ulcer in rats. *Chem Biol Interact.* 2009;180(2): 318-24.
 35. Lee HS, Choi SH, Ku SK. Regional distribution and relative frequency of gastrointestinal endocrine cells in the ddN mice: an immunohistochemical study. *Anat Histol Embryol.* 2010;39(6):521-8.
 36. Bradner WT, Schurig JE. Toxicology screening in small animals. *Cancer Treat Rev.* 1981;8(2):93-102.
 37. Wang Y, Aggarwal SK, Kopachik W. Role of vitamin D on the inhibition of gastrin production after Cisplatin treatment. *Met Based Drugs.* 2000;7(3):115-9.
 38. Gershon MD, Tamir H. Release of endogenous 5-hydroxytryptamine from resting and stimulated enteric neurons. *Neuroscience.* 1981;6(11):2277-86.
 39. Lee GN, Lee JS. File of Clinical Pathology. Seoul: Medical Culture. 1993:526-7. (Korean)
 40. Huh So, Park DH, Cho JY, Joh TH, Son JH. A 6.1 kb 5' upstream region of the mouse tryptophan hydroxylase gene directs expression of E. coli lacZ to major serotonergic brain region and pineal gland in transgenic mice. *Brain Res Mol Brain Res.* 1994;24(1-4):145-52.
 41. Lee JC. New Sasang Constitutional Medicine 2. Seoul: Wood and Earth. 2003:79-83, 178-80, 241-9. (Korean)