

內關穴 刺鍼이 급성 역류성 식도염 白鼠에 미치는 영향

최이정¹, 정태영², 임성철^{1,*}

¹대구한의대학교 한의과대학 침구경혈학교실

²제한동의학술원



[Abstract]

Inhibitory Effects of *Naegwan*-acupuncture(PC₆) on Acute Reflux Esophagitis Rat

Yi Jeong Choi¹, Tae Young Jung² and Seong Chul Lim^{1,*}

¹Department of Acupuncture & Moxibustion, Meridian & Acupoint, College of Oriental Medicine, Deagu Haany University

²Je-Han Oriental Medical Academy

Objectives : This study was to evaluate inhibitory effects of *Naegwan*-acupuncture(PC₆) on acute RE(reflux esophagitis) rat induced by pylorus and forestomach ligation operation.

Methods : Twenty seven SD rats were divided three groups (intact normal rat; RE control rat; RE control rat respectively stimulated by *Naegwan* point(PC₆)). All rats was fasted for 18 h but free water, we induced RE by pylorus and forestomach ligation operation. Six hour after the operation, rats were sacrificed, collected bloods in the abdominal vein, dissected a esophagus and stomach. The stomach was washed a 1 ml PBS to research gastric volume, pH, acidity and mucin release of gastric juice, esophagus was cut longitudinally and pictured a inner mucosa area to research damages in esophagus. The proinflammatory cytokine and chemokine including IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-6 and MCP-1 were analyzed by ELISA kit.

Results : 1. Significantly, death rate of PC₆ acupuncture rat group was decreased compared to that of RE control group.

2. Gastric Volume, gastric injury and esophageal mucosa damage were decreased significantly, too.

3. Compared with RE, all of the proinflammatory cytokine and chemokine analyzed in serum of PC₆ were decreased remarkably. Especially, there were significant meanings TNF- α , IL-6 and MCP-1 in serum of PC₆ were decreased.

Conclusion : The results suggest that antiinflammatory and protecting effects of PC₆ could attenuate the severity of reflux esophagitis and prevent the esophageal mucosal damage, and validate its therapeutic use in esophageal reflux disease.

Key words :

PC₆(*Naegwan*);
 Acupuncture;
 Acute reflux esophagitis

Received : 2013. 03. 11.
 Revised : 2013. 03. 19.
 Accepted : 2013. 03. 21.
 On-line : 2013. 04. 20.

* Corresponding author : Department of Acupuncture & Moxibustion Medicine, Pohang Oriental Hospital of Deagu Haany University, 411, Saecheonbyeon-daero, Nam-gu, Pohang-si, Gyeongsangbuk-do, 790-826, Republic of Korea
 Tel : +82-54-271-8009 E-mail : now123@dreamwiz.com

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>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2013 KAMMS, Korean Acupuncture & Moxibustion Medicine Society. All rights reserved.

I. 서론

위식도역류질환(gastroesophageal reflux disease, 이하 GERD)은 가장 흔한 위장관질환의 하나로 위내용물의 비정상적인 식도로의 역류로 인한 증상 또는 점막 손상으로 정의하고 있다¹⁾. GERD는 실제 환자의 삶의 질을 떨어뜨리고 Barrett식도, 협착, 식도선암을 포함한 여러 가지 합병증을 발생시켜 사회적·경제적으로 중요한 질환이다¹⁻³⁾. 이 중 역류로 인해 식도에 궤양이나 미란 등의 형태학적 변화가 일어난 상태를 역류성 식도염이라고 한다³⁾.

역류성 식도염은 한의학적 질환 범주 중 吐酸, 吞酸, 嘈雜에 해당되며⁴⁾, 吐酸, 吞酸은 《黃帝內經》⁵⁾에 처음으로 기재되어 원인을 熱이라고 한 이래, Liu⁶⁾는 火性으로 肺金을 억제치 못하여 생긴 肝實을 원인으로 보았으며, Li⁷⁾는 반대로 寒이 원인이라고 하였다. 嘈雜은 脾胃의 病으로 兼證으로는 噯氣, 痞滿, 惡心 등의 증상이 동반되는 질환으로⁸⁾, 원인이 胃中痰火, 食積有熱, 思慮傷心, 氣鬱, 脾胃虛寒 등으로 보았으며 治法으로 化痰清火, 消食開鬱, 健脾行濕, 溫胃法 등을 운용할 수 있다⁹⁻¹¹⁾.

역류성 식도염에 관해 최근 중의학에서는 ‘以胸骨後疼痛, 燒心反酸, 嘔吐內減, 或有吞咽痛, 吞咽困難, 咽部異物感’을 주요증상으로 보고 ‘胃脘痛’, ‘嘔吐’, ‘吞酸’, ‘胸痛’, ‘嘈雜’ 등의 범주로 분류하여 치료하였으며, ‘肝·膽·脾·胃’를 주요병인이 되는 장부로 보았다. 제시된 여러 병인들 중 肝胃不和가 44 %를 차지하여 인용횟수가 가장 많았으며 肝氣上逆함으로써 胃氣가 升降失調하게 되는 것을 역류성 식도염 환자의 초기 치료에 특히 중요한 변증으로 삼고 있다¹²⁾.

내관혈은 인체기혈의 운행통로인 경락계통의 중요 요소인 12경맥과 기경팔맥이 교차하여 사지에서 만나는 팔맥교회혈에 속하며, 내장질환에 널리 사용되고 있다¹³⁾. 국내의 연구에서 Cho et al¹⁴⁾은 상부위장관 출혈을 동반한 미란성 식도염의 치험에서, Yang et al¹⁵⁾은 파킨슨환자의 구토 및 식욕부진에 대하여 내관혈을 활용하였다. 그리고 Rhee et al¹³⁾은 팔맥교회혈의 상하배열로 인체의 전면부, 즉 心·胸·胃 부위의 치료요혈인 내관-공손 배오를 활용하여 교감신경의 억제 및 자율신경계 안정에 효과가 있음을 연구하였다. 그러나 내관혈 단일의 침치료로 급성 역류성 식도염에 대한 영향을 연구하여 효과를 입증한 논문은 아직까지 접해보지 못했다.

이에 본 연구에서는 역류성 식도염의 검증인 오심 구토에 두루 응용되는 내관혈 자침이 역류성 식도염에도 유효할 것으로 판단되어, 白鼠를 이용한 급성 역류성 식도염에 미치는 영향을 연구한 결과 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1. 재료

1) 동물

실험동물은 효창동물(대구, 한국)에서 분양받은 7주령의 白鼠를 1주일 동안 실험실 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 동물 사육실의 조건은 conventional system으로 22 ± 2 °C, 1일 중 12시간은 200~300 Lux로 조명하고, 12시간은 모든 빛을 차단하였다. 사료는 고품사료(조단백질 22.1 % 이상, 조지방 8.0 % 이하, 조섬유 5.0 % 이하, 조회분 8.0 % 이하, 칼슘 0.6 % 이상, 인 0.4 % 이상, 삼양사, 항생제 무첨가)와 물을 충분히 공급하였다. 본 실험은 대구한의대학교 동물실험 윤리규정을 준수하여 시행하였다.

2) 침

침은 스테인레스 호침(직경 0.18 mm 길이 30 mm, 동방침구, 한국)을 사용한다.

2. 방법

1) 침시술

먼저 침 자입 전 동물 아틀라스에 해당되는 경혈점을 찾아 사인펜으로 점을 찍고, 白鼠를 실험자 한 명이 잡고 다른 시술자가 해당 경혈점에 침을 놓았다. 깊이는 2~3 mm로 직각으로 자입하며, 1초당 2번 염전하며, 1 mm 정도 제삽하며, 10초간 시술하였다. 위 시술을 1회 시술로 정의하고, 수술 후 1시간, 2시간, 3시간, 4시간 총 4회 시술을 시행하였다.

2) 군분류

정상군(N)·대조군(RE)·실험군(PC₆)으로 나누었다. 실험군은 白鼠의 內關穴에 해당되는 부위에 양측으로 침을 시술하였다. 대조군은 역류성 식도염을 유발한 후 침 시술을 하지 않았다. 각 군은 9마리로 시행하였다.

3) 역류성 식도염 白鼠 모델

실험동물인 7주령의 白鼠는 효창동물에서 공급 받아 실험 당일까지 고탄사료(항생제 무첨가, 삼양사료 Co, Korea)와 물을 충분히 공급하고 온도 22 ± 2 °C, 습도 40 ± 5 %, 12시간-12시간(light-dark cycle)의 환경에서 1주간 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 수술 전 24시간 절식한 후, Zoletile mixture(Vibrac, France)을 25 mg/kg 복강주사하여 마취하였다. 마취한 뒤, 2 cm 정도 개복을 하였고, 대만부위를 실크실로 묶었으며, 인접한 날문부위를 다른 실크실로 묶었다. 수술 후 봉합을 하고 회복 챔버에 머무르게 한 후 케이지로 이동시켰다. 부검은 수술 후 6시간 후에 시행하였다.

4) 위내용물 양(gastric volume)의 측정

유문 및 전위부 결찰 수술 6시간 후, 정상 대조군을 제외한 모든 실험동물에서 결찰한 위 부분을 적출한 다음 PBS 1 ml로 위내부를 세척하였으며, 이를 수집하여 5분간 3,000 rpm에서 원심분리한 다음, 부피를 측정하였다.

5) 위산의 산도(pH) 측정

수집된 위내용물은 pH meter(MFRS Toshniwal, instrument manufacturing limited, Ajmer, India)를 이용하여 측정하였다. 위내용물 상층액을 15 ml 튜브에 넣은 후 센서를 이용하여 산도를 측정하였다.

6) 위 점막 및 식도 점막 손상 측정

유문 및 전위부 결찰 수술 6시간 후, 식도를 분리하였고 수술용 가위를 이용하여 식도를 세로로 절단하였다. 절단된 식도 내부는 적당량의 PBS로 세척한 후 깨끗한 부직포 위에 전개했으며 이를 광학 디지털 카메라(Canon, Japan)를 이용하여 촬영하였다. 손상된 식도 점막 측정은 I-Solution lite(Innerview Co, Korea) 프로그램을 이용하여 실제 손상 부위의 면적을 측정하였다.

7) 혈중 염증인자 측정

부검 시, 복부정맥에서 5 ml 주사기를 이용하여 혈액을 채취하였으며, 이를 15 ml 튜브에 옮긴 다음 원심분리기(한일, 한국)를 이용하여 3,000 rpm에서 15분간 원심분리하였다. 원심분리한 튜브의 상층액은 맑고 옅은 황색으로 이를 에펜돌프 마이크로 피펫을 이용하여 1.5 ml 마이크로 튜브에 옮겨 담은 후 -80 °C

에 냉동 보관하였다. 측정된 cytokine은 IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-6이고 chemokine은 MCP-1으로, 분석은 Multi-Analyte ELISArray® Kit(Milipore Rockford, IL, USA)를 이용하여 실험매뉴얼에 따라 수행하였으며, 분석기기는 luminex(Awareness Technology Inc, Pal City, FL, USA)를 이용하여 490 nm 파장으로 측정하였다.

8) 조직학적 분석

白鼠에서 위와 식도를 분리하였으며 이를 10 % phosphate-buffered formalin에서 하루 이상 고정하였다. 12시간 이상 흐르는 물에서 formalin을 세척한 후 70 % ethanol에서 1시간, 80 % ethanol에서 1시간, 90 % ethanol에서 1시간, 100 % ethanol에서 1시간씩 단계적으로 탈수시켰다. Xylen에 1시간씩 3번의 투명과 정 후 paraffin에 1시간씩 2번 침투과정을 실시하였다. 포매과정(embedding)을 거쳐 약 3 μ m의 두께로 박절(paraffin-section)하여 슬라이드 위에 조직을 얹고 건조시킨 후 H&E 염색을 하였다. 슬라이드의 물기를 없애고 mounting medium(Sigma, MO, USA)을 떨어뜨린 후 조직과 cover glass 주위에 공기가 생기지 않도록 주의하면서 cover glass를 덮어 영구보존 할 수 있도록 하였다. 조직의 사진촬영과 위식도 점막의 손상 분석은 I-Solution lite 프로그램(Innerview Co, 한국)을 이용하였다.

9) 통계처리

모든 수치는 mean \pm SD로 표시하였으며, 이중 쌍체 비교검증을 이용하여 통계처리를 실시하여 student *t*-test로 검증하여 유의성을 보았으며, 유의성은 $p < 0.05$ 인 경우에만 판정하였다.

III. 결 과

1. 사망률에 미치는 영향

역류성 식도염 수술 후 6시간 동안 사망률을 조사하였다. 그 결과 대조군의 白鼠 사망률은 9마리 중 3마리가 사망하여 사망률이 정상군에 비해 유의성 있게 증가되었다(* : $p < 0.001$). 반면에 실험군은 사망률이 대조군에 비해 유의성 있게 감소되었다(# : $p < 0.001$,

Table 1).

Table 1. The Changes of Death Rate after Six Hours

Group	Number	Dead number	Death rate (%)
N	9	0	0
RE	9	3	33.33*
PC ₆	9	0	0#

N : normal rats.

RE : control rats operated pylorus and forestomach ligation reated with distilled water(5 ml/kg).

PC₆ : reflux esophagitis rats operated pylorus and forestomach ligation and applied acupuncure on *Naegwan*.

* : $p < 0.001$.

: $p < 0.001$.

2. 위내용물 양 (Gastric volume) 측정 결과

정상군의 위내용물은 1.1 ± 0.5 ml였고 대조군은 4.7 ± 0.7 ml로 정상군에 비해 유의성 있게 증가하였다. 실험군의 위내용물은 3.8 ± 0.5 ml로 대조군에 비해서 유의성 있게 감소되었다(* : $p < 0.05$, Fig. 1).

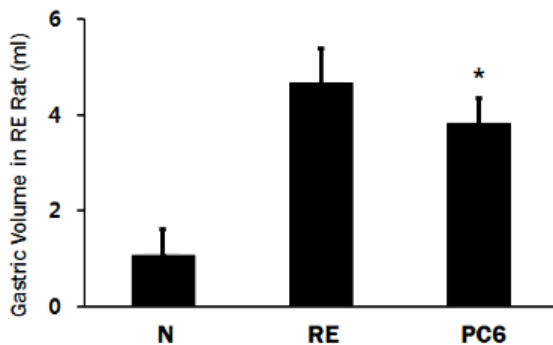


Fig. 1. The changes on gastric volume in reflux esophagitis rat

N : normal rats.

RE : control rats operated pylorus and forestomach ligation reated with distilled water(5 ml/kg).

PC₆ : reflux esophagitis rats operated pylorus and forestomach ligation and applied acupuncure on *Naegwan*.

* : $p < 0.05$.

3. 위산의 산도(pH) 측정 결과

정상군의 위내용물 산도는 $pH 4.12 \pm 1.1$, 대조군은 $pH 3.5 \pm 0.2$ 였고, 실험군의 위내용물 산도는 $pH 3.12 \pm 0.4$ 로 대조군에 비해 산도가 증가한 것으로 나타났다으나 유의성은 없었다(Fig. 2).

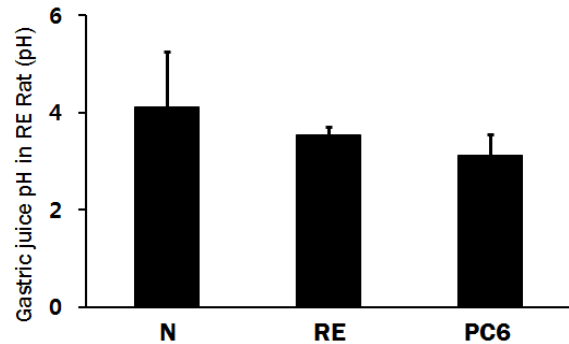


Fig. 2. The effects on gastric juice pH in reflux esophagitis rat

N : normal rats.

RE : control rats operated pylorus and forestomach ligation reated with distilled water(5 ml/kg).

PC₆ : reflux esophagitis rats operated pylorus and forestomach ligation and applied acupuncure on *Naegwan*.

4. 식도 조직 손상도 측정 결과

정상군의 식도 조직 손상에 대한 육안 검사 결과 식도 염증 유발 비율은 0 %였으며, 수술 6시간 후 부검을 하여 적출한 대조군의 식도 점막 손상 비율은 50.3 ± 4.2 %로 유의성 있게 염증 부위 비율이 증가되었다. 반면에 실험군의 식도 조직 염증 부위 비율은 34.0 ± 12.7 %로 대조군에 비해 유의성 있게 감소되었다(* : $p < 0.05$, Fig. 3).

5. 식도 점막의 조직학적 분석

역류성 식도염을 유발시킨 白鼠의 식도 점막을 조직학적으로 분석한 결과, 정상군의 식도 점막 손상은 점막층·점막하층·근육층·장막층을 확인할 수 있었다. 반면에 대조군의 식도 조직은 점막층과 점막하층에 손상이 많이 유발되었으며 심한 경우에는 근육층의 손상도 유발되었고, 점막층이 손상되지 않은 부위에는 부종이 많이 발생된 것을 확인할 수 있었다.

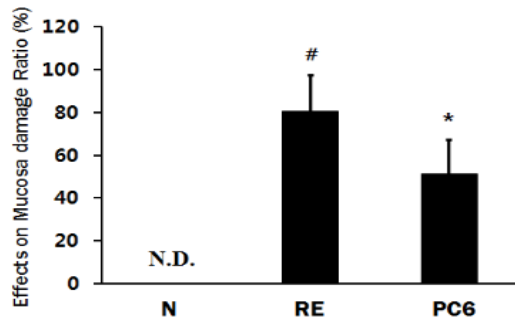


Fig. 3. The effects on gastric injury in reflux esophagitis rat

N : normal rats.

RE : control rats operated pylorus and forestomach ligation treated with distilled water(5 ml/kg).

PC₆ : reflux esophagitis rats operated pylorus and forestomach ligation and applied acupuncture on *Naegwan*.

* : $p < 0.05$. compared to control RE group by *t*-test.

: $p < 0.05$. compared to control N group by *t*-test.

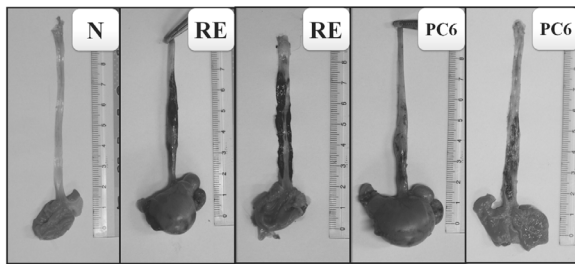


Fig. 4. The effects on esophageal mucosa injury in reflux esophagitis rat

N : normal rats.

RE : control rats operated pylorus and forestomach ligation treated with distilled water(5 ml/kg).

PC₆ : reflux esophagitis rats operated pylorus and forestomach ligation and applied acupuncture on *Naegwan*.

실험군의 식도 조직은 점막층과 점막하층의 손상이 대조군에 비해 현저히 감소하였고, 부종 또한 감소한 것을 확인할 수 있었다(Fig. 4).

식도 조직을 H&E 염색하고 이 슬라이드를 현미경으로 분석한 결과, 정상군의 식도 조직은 점막층·점막하층·근육층의 손상이 발생되지 않아 점막 손상도가 0%였으나, 대조군의 식도 점막층은 거의 탈락이 되어 있었고, 점막하층의 출혈과 부종이 발견되어 조직학적 손상률이 $80.7 \pm 16.4\%$ 로 유의성 있게 증가하였다. 반면에 실험군의 식도 조직 손상률은 $51.1 \pm 16.1\%$ 로 대조군의 식도 조직 손상률에 비해 유의성 있게 감소하였다(* : $p < 0.01$, Fig. 5, 6).

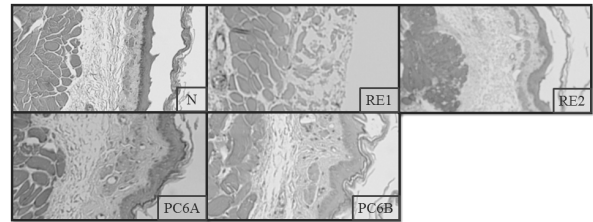


Fig. 5. The effects on esophageal mucosa damage in reflux esophagitis rat

N : normal rats.

RE : control rats operated pylorus and forestomach ligation treated with distilled water(5 ml/kg).

PC₆ : reflux esophagitis rats operated pylorus and forestomach ligation and applied acupuncture on *Naegwan*.

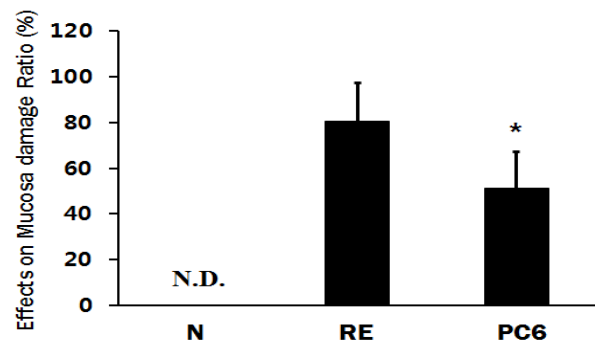


Fig. 6. The effects on esophageal mucosa damage ratio in reflux esophagitis rat

N : normal rats.

RE : control rats operated pylorus and forestomach ligation treated with distilled water(5 ml/kg).

PC₆ : reflux esophagitis rats operated pylorus and forestomach ligation and applied acupuncture on *Naegwan*.

* : $p < 0.05$.

6. 혈중 염증인자 분석

1) IFN- γ

혈청을 이용하여 IFN- γ ELISA 실험 분석 결과, 정상군의 혈청 내 IFN- γ 발현량은 4.88 ± 0 pg/ml이었고 대조군의 IFN- γ 발현량이 46.05 ± 12.14 pg/ml로 유의성 있게 증가하였다. 반면에 실험군의 발현량은 33.29 ± 5.34 pg/ml로 대조군에 비해 현저히 혈청 내 IFN- γ 발현량이 감소되었으나 유의성은 없었다(* : $p < 0.05$, Fig. 7).

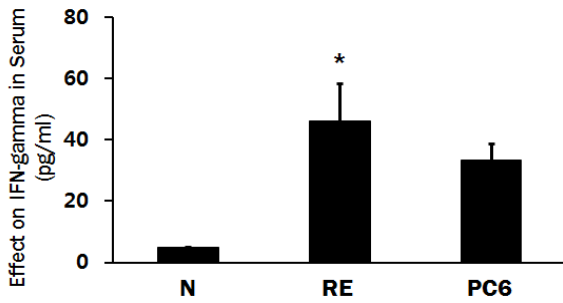


Fig. 7. The effects on IFN- γ in serum of reflux esophagitis rat

N : normal rats.
 RE : control rats operated pylorus and forestomach ligation reated with distilled water(5 ml/kg).
 PC₆ : reflux esophagitis rats operated pylorus and forestomach ligation and applied acupuncture on *Naegwan*.
 * : $p < 0.05$.

2) TNF- α

혈청 내 TNF- α 발현량을 분석한 결과, 정상군의 혈청 내 TNF- α 발현량은 4.88 ± 0.3 pg/ml임에 비해 대조군의 TNF- α 발현량은 15.66 ± 0.75 pg/ml로 유의성 있게 증가되었다. 반면에 실험군의 발현량은 10.1 ± 0.5 pg/ml로 대조군에 비해 유의성 있게 감소하였다(* : $p < 0.05$, # : $p < 0.05$, Fig. 8).

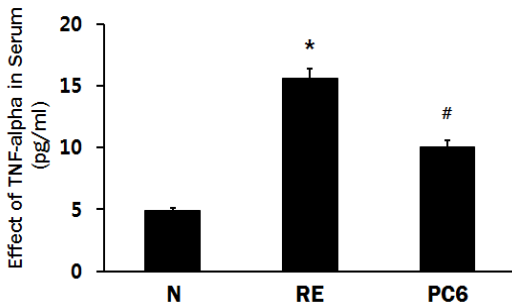


Fig. 8. The effects on TNF- α in serum of reflux esophagitis rat

N : normal rats.
 RE : control rats operated pylorus and forestomach ligation reated with distilled water(5 ml/kg).
 PC₆ : reflux esophagitis rats operated pylorus and forestomach ligation and applied acupuncture on *Naegwan*.
 * : $p < 0.05$.
 # : $p < 0.05$.

3) IL-1 β

혈액을 채취하여 원심분리로 분리된 혈청 내 IL-1 β 발현량을 분석한 결과, 정상군의 혈청 내 IL-1 β 발현량이 2.83 ± 0 pg/ml임에 비해 대조군의 IL-1 β 발현량이 15.4 ± 10.09 pg/ml로 현저히 증가되었으나 유의성은 없었다. 실험군의 발현량은 5.85 ± 2.05 pg/ml로 대조군에 비해 혈청 내 IL-1 β 발현량이 현저히 감소되었으나 역시 유의성은 없었다(Fig. 9).

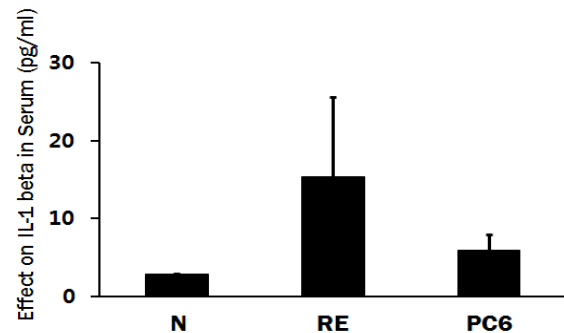


Fig. 9. The effects on IL-1 β in serum of reflux esophagitis rat

N : normal rats.
 RE : control rats operated pylorus and forestomach ligation reated with distilled water(5 ml/kg).
 PC₆ : reflux esophagitis rats operated pylorus and forestomach ligation and applied acupuncture on *Naegwan*.

4) IL-6

혈액을 채취하여 원심분리로 분리된 혈청 내 IL-6 발현량을 분석한 결과, 정상군의 혈청 내 IL-6 발현량 5.12 ± 0 p/ml에 비해 대조군의 IL-6 발현량이 472.35 ± 74.49 pg/ml로 유의성 있게 증가되었다. 반면에 실험군의 발현량은 49.95 ± 4.3 pg/ml로 대조군에 비해 혈청 내 IL-6 발현량이 유의성 있게 감소하였다 (* : $p < 0.001$, Fig. 10).

5) MCP-1

혈액을 채취하여 원심분리로 분리된 혈청 내 MCP-1 발현량을 분석한 결과, 정상군의 혈청 내 MCP-1 발현량 169.19 ± 18.41 pg/ml에 비해 대조군의 MCP-1 발현량이 280.52 ± 48.74 pg/ml로 유의성 있게 증가하였다. 반면에 실험군의 발현량은 185.74 ± 33.3 pg/ml로 대조군에 비해 혈청 내 MCP-1 발현량이 유의성 있게 감소되었다(* : $p < 0.001$, Fig. 11).

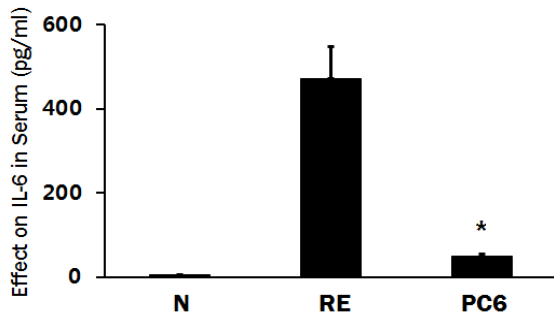


Fig. 10. The effects on IL-6 in serum of reflux esophagitis rat

N : normal rats.
 RE : control rats operated pylorus and forestomach ligation reated with distilled water(5 ml/kg).
 PC₆ : reflux esophagitis rats operated pylorus and forestomach ligation and applied acupuncture on *Naegwan*.
 * : $p < 0.001$.

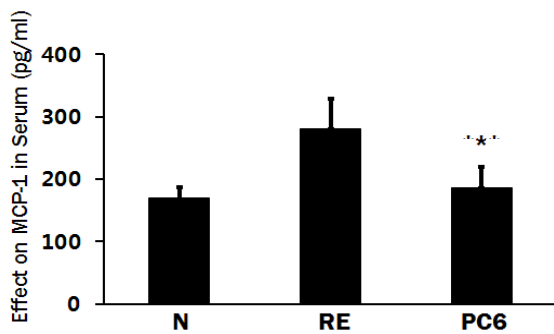


Fig. 11. The effects on MCP-1 in serum of reflux esophagitis rat

N : normal rats.
 RE : control rats operated pylorus and forestomach ligation reated with distilled water(5 ml/kg).
 PC₆ : reflux esophagitis rats operated pylorus and forestomach ligation and applied acupuncture on *Naegwan*.
 * : $p < 0.001$.

IV. 고 찰

GERD는 위산과 그 이외의 위내용물이 식도로 역류함으로써 유발되며, 이는 위식도 접합부에서 역류를 방지하는 장벽의 기능부전에 기인한다¹⁶⁾. 주된 임상증상은 가슴쓰림 증상이며, 때로 역류를 동반한 불쾌한 속쓰림 증상을 보인다. 드물게, 만성적인 증상이 심장발작에서 나타나는 것과 유사한 심한 흉통으로 이

어지기도 한다¹⁷⁾.

환자의 약 50 %에서 내시경상 점막결손이 관찰¹⁸⁾ 되어 역류성 식도염으로 진단되며 전형적으로는 위식도 접합부에서 근위부로 이어지는 선상의 미란과 다양한 모양의 궤양, 반복적인 재발-치유에 의한 협착 등을 보인다. 경증의 식도염에서는 정상 또는 경도의 홍반소견만을 보이기도 한다¹⁹⁾.

현재까지 알려진 위식도 역류 발생의 가장 중요한 기전은, 첫째 해부학적 결손 없이 수시로 일어나는 하부식도조임근의 일시적인 이완현상이고, 둘째 열공 헤르니아 같은 해부학적 결손이며, 셋째 하부식도조임근의 낮은 압력 등인데¹⁶⁾, 하부식도조임근은 가로막 하부 복강 내 식도부에 위치하면서 정상적으로는 음식을 삼킬 때와 트림할 때만 이완되는데 이러한 자극 없이 하부식도조임근이 부적절하게 이완되는 것은 위식도 역류의 가장 중요한 병태생리이다²⁰⁾.

식도 점막의 손상은 위산과 펩신에 의한 것으로 위 내용물 안의 위산 농도뿐만 아니라 위내용물 양도 역류에 관련된다. 위내용물이 많으면 더 심한 역류가 일어나게 된다. 위산이 식도 내로 역류하면 식도에서는 연동운동이 일어나 다시 식도에서 위로 밀어내며 남아 있는 위산은 침에 의해 중화된다. 식도의 운동성 질환에 의해 위산 제거가 충분하지 않으면 위산 저류에 의한 식도 손상이 심하게 된다.

특히 위무력증이나 부분적으로 위배출구가 막혀서 위배출이 지연되면 위 내에 위산과 펩신이 장기간 남아 있으면 위내용물이 많아지므로 역류가 쉽게 일어난다^{21,22)}.

역류성 식도염의 치료 목적은 위식도 역류를 줄이고, 역류성 물질을 덜 해롭게 하며, 식도 산 청소능(esophageal acid clearance)을 호전시키고, 점막을 보호하는 데 있다²³⁾.

대부분의 환자들에서는 생활 습관을 개선하고 증상이 생길 때마다 제산제로 가라앉히는 방법이 효과적이지만 중증도의 환자인 경우 반드시 약물치료로 H₂ 수용체 길항제 또는 운동 촉진 약제를 투여하여 하부식도의 압력과 위배출을 증가시켜준다. 더욱 심한 경우에는 양성자 펌프 억제제로²²⁾ 위내 산도를 pH 4 이상으로 유지하여 주는 것이 권고되지만 약물을 중단하면 80 %의 환자에서 6개월 내에 재발하여 문제가 되는 실정이다. 이렇게 내과적 치료에 실패한 경우나 만성적으로 양성자 펌프 억제제를 사용해야 하는 젊은 환자의 경우에는 복강경을 이용한 위저부 추벽형성술을 시행하기도 한다²⁴⁾.

《黃帝內經》 이후 최근까지의 48종의 문헌을 고찰한 결과 역대로 구토의 침치료에 사용된 것으로 기술된 83개의 혈위 중 임맥의 중완, 족양명위경의 족삼리에 이어 수궐음심포경의 내관이 세 번째로 빈용되는 혈위²⁵⁾로서 寬胸理氣, 和胃, 鎮靜鎮痛, 疏三焦, 寧心安神하여 胃炎, 胃痛, 嘔逆, 嘔吐, 脾胃不和, 胃脘部疼痛, 胸滿腹痛, 心痛, 心悸, 一切內傷, 心痛腹脹, 腸炎, 腹膨滿, 肘腕酸痛, 肘臂神經痛, 頭痛, 高血壓, 耳鳴, 不眠, 怔忡, 暑病, 遺精, 脚氣, 虛勞, 咳嗽, 黃疸 등을 치료할 수 있다²⁶⁾.

내관은 내장의 요충지이자 胸脇鬱悶을 치료하는 중요한 혈이어서 胸腹脇肋의 제반 脹痛을 치료하는데 痰火積塊, 面熱目混의 제반 증상에는 모두 이 혈을 취할 수 있다고 하였다. 원래는 병증의 일종인 內格을 일컫는 말이었으며, 《黃帝內經·靈樞·終始篇》에서 “陰血이 넘쳐 內關이 되고 內關이 되어 통하지 않으면 죽으니 치료할 수 없다”라고 언급하였다. 陰氣가 안에서 폐색되며 바깥의 陽과 협조하지 못하면 흉중의 각 병이 되는데 이 穴으로써 증상을 치료할 수 있으므로 그 이름도 內關이 되었다고 보고 있다²⁷⁾.

Yang²⁸⁾은 내관혈이 심포경의 락혈로서 “心主手厥陰心包絡의 맥은 흉중에서 시작된다”고 하였고, “음유맥은 諸陰之交에서 시작하여 흉격에 올라간다”고 하였으므로 음유맥과 횡격막에서 만나니, 胸中苦悶에 활용할 수 있음을 소개하였다. 따라서 내관혈은 심포경의 상용치료혈이 되며 和胃降逆의 효능으로 胸痛, 胃痛, 구토, 呃逆(橫隔膜 筋痙攣), 각종 胃病에 활용하는 특효혈이 됨을 밝혔다.

Kim²⁹⁾은 모든 내인성 질환의 침구치료에 내관·족삼리·합곡의 兩刺를 처방할 수 있으며 胸痞에 특히 內關穴이 단독으로 주효하다고 하였는데, 이는 내관혈이 胃와 相通臟腑인 수궐음심포경의 혈위로서 胃의 腐熟作用을 원활하도록 하기 때문으로 설명하였다. <雜病穴法歌>에서 一切內傷內關穴이라 하였고, <標幽賦>에서 胸滿腹痛刺內關이라 한 것을 근거로 삼아서 消化不良, 吞酸, 胃潰瘍, 十二指腸潰瘍 등의 內傷과 구토, 嘔吐 등에도 배합혈로 사용할 수 있음을 소개하였다.

Xu et al³⁰⁾은 기능성 소화불량 환자를 대상으로 내관혈 등에 전침을 사용하여 유의성 있는 호전을 보고하였고, Jieyun et al³¹⁾은 최근의 위장관계 질환에 대한 침치료적 접근을 제시한 논문들을 종합하여 내관혈이 일반침자극 및 전침자극을 통해 위장관의 운동성 조절에 지속적 효과가 있음을 검토하였다.

Dickman et al³²⁾은 GERD의 치료에서 내관혈과 족삼리혈 등을 배합한 전침치료를 양성자 펌프 억제제와 병용하였을 경우 양성자 펌프 억제제의 약량을 2배로 늘리는 것보다 흉통 및 위산역류 등의 주 증상에서 유의성 있는 호전속도를 보였음을 제시하였다. Zou et al²⁰⁾은 GERD의 가장 중요한 기전인 해부학적 결손 없이 수시로 일어나는 하부식도조임근의 일시적인 이완현상을 건강한 성인을 대상으로 한 내관혈에 전침을 배합한 실험에서 유의성 있게 빈도를 감소시켰음을 제시하며 GERD의 치료에 대한 대체적인 혹은 보조적인 치료법이 될 수 있음을 시사하였다.

특히 Kenyon³³⁾은 오심, 구토를 감소시키는데 효과가 있는 지압부위로 내관(內關 *Nei-Guan* point; PC₆) 경혈점을 지압하면 혈액순환을 촉진시켜 위 운동 및 대뇌피질 억제작용이 증가되기 때문에 오심, 구토를 감소시키는데 효과적이라고 하였다.

한의학적 치료 중 경혈 자극이 역류성 식도염 유발 白鼠에 미치는 영향을 알아보기 위해 내관혈을 위와 같은 문헌적 효능과 임상 응용에 따라 선정하였고 이를 *in vivo* 효능을 검증해 보았다.

대만 및 날문을 봉합하여 급성 역류성 식도염을 유발한 뒤 6시간 동안 사망률을 관찰하였다. 그 결과 실험군의 사망률은 0%로 대조군의 33.33%보다 유의성 있게 감소되었다(*: $p < 0.001$, Table 1). 이는 식도염으로 인해 위액이 역류하게 되고 기관지에 들어가 호흡곤란으로 인한 사망을 내관혈 자극이 감소시켜 사망률을 감소되었음을 의미한다.

부검 후, 위식도를 적출하여 위내용물을 수집하였으며 이를 원심분리한 후 상층액을 모아 위내용물 양(gastric volume)과 산도(pH)를 측정하였다. 실험 결과 위내용물이 대조군에 비해 실험군에서 유의성 있게 분비량이 감소되었으나(Fig. 1), 정상군·대조군·실험군 간 위산의 산도에는 영향이 없었다(Fig. 2). 이는 대조군과 실험군의 위산이 일정하므로 식도 손상에 영향을 주는 위액의 분비가 일정하다는 것을 의미하며, 다만 위액 분비가 실험군에서 감소되었으므로 위산이 역류될 가능성이 감소되었음을 의미한다.

이를 통해 식도의 육안 검사와 조직학적 분석 결과, 대조군에 비해 실험군의 육안적 식도 조직 손상과 조직학적 점막 손상 정도가 유의성 있게 감소되었음을 알 수 있다(Fig. 3~6).

조직 및 식도 점막 손상 억제에 대한 기전 연구를 위해, 연구에서는 혈중 염증인자를 분석하였다.

알레르기 호산구성 식도염 환자에서 IFN- γ 과 IL-5

발현이 증가된다는 연구 보고가 있으며³⁴⁾, 역류성 식도염에서 Th1 면역반응이 중요한 병인 경로에 해당되어, IFN- γ 의 발현이 Barrett식도염에 비해 현저하게 증가한다는 연구 보고가 있다³⁵⁾.

Hamaguchi 등³⁶⁾이 연구한 결과에 의하면, IL-1 β , TNF- α , MCP-1, MIP-1 α , MIP-2, GRO/CINC-2 α , ICAM-1의 mRNA 유전자 발현이 정상군에 비해 유의성 있게 증가된다고 하였고, Isomoto et al^{37,38)}은 역류성 식도염 환자의 식도 점막에서 cytokine인 IL-8과 chemokine인 MCP-1, RANTES의 발현이 정상군에 비해 유의성 있게 증가된다고 하였다. Yoshida³⁹⁾는 기저막이 비후해지는 것은 IL-8과 MCP-1의 발현량에 밀접한 상관관계가 있음을 보고하였다.

GERD와 관련된 식도염에서 혈중 염증인자의 수치가 의미 있게 상승하였음을 보여주는 보고들이 있는데, Qi et al⁴⁰⁾은 TNF- α 에 대해서, Hamaguchi et al⁴¹⁾은 TNF- α , IL-1 β , MCP-1에 대해서, Rieder et al^{42,43)}은 TNF- α , IL-1 β , IL-6에 대해서, Pawlik et al⁴⁴⁾은 TNF- α , IL-1 β , IL-6에 대해서 그 수치가 의미 있게 상승했다고 밝혔다.

따라서 본 연구에서는 혈청 내 IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-6 및 MCP-1 발현량을 분석하였다. 그 결과 분석한 모든 혈중 염증인자에서 대조군에서의 발현량이 분석한 모든 혈중 염증인자에서 정상군에 비하여 증가하였으며 특히 IFN- γ , TNF- α 의 발현량은 정상군에 비해 대조군에서 유의성 있게 증가하였다 (Fig. 7~11). 또한 실험군의 발현량은 대조군에 비하여 감소하였으며 그 중에서도 TNF- α , IL-6와 MCP-1의 발현량은 대조군에 비해 유의성 있게 감소하였다(Fig. 7~11). 이는 혈중 염증인자의 감소로 대조군보다 실험군에서 염증이 억제되어 점막 손상이 억제되었음을 의미하며 이는 식도의 점막 손상에 대한 결과와 일치한다 (Fig. 3~6).

본 연구에서는 내관혈이 한의학적 치료에서 내상 질환 및 오심구역감에 대응하는 것에 착안하여 역류성 식도염 동물 모델에 미치는 영향을 연구하였다. 그 결과 내관혈 자침은 위산의 분비를 억제시켜 위산이 식도 조직을 손상시키는 것을 억제하고, 혈중 염증인자의 발현량을 유의성 있게 억제시켰다. 연구 결과를 토대로 역류성 식도염 환자 치료에 내관혈이 사용되는 과학적 기초가 되었으면 한다.

V. 결 론

급성 역류성 식도염을 유발시킨 白鼠에 대한 내관혈 자침이 미치는 영향을 분석한 결과 아래와 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1. 대조군에 비해 실험군의 사망률이 유의성 있게 감소하였다.
2. 대조군에 비해 실험군의 위내용물 양이 유의성 있게 감소하였고 점막층과 점막하층의 손상 정도 및 부종 또한 유의성 있게 감소하였다.
3. 대조군에 비해 실험군의 혈중 염증인자 발현량이 현저히 감소하였으며 그 중에서도 특히 TNF- α , IL-6 및 MCP-1 발현량은 유의성 있게 감소하였다.

이상의 결과로 내관혈 자침이 역류성 식도염 白鼠에 대한 억제효능을 확인할 수 있었으며, 향후 연구를 통해 심도 있는 연구가 필요하다고 판단된다.

VI. References

1. DeVault KR, Castell DO. Updated Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2005 ; 100 : 190-200.
2. Isolauri J, Luostarinen M, Isolauri E et al. Natural course of gastroesophageal reflux disease : 17-22 year follow-up of 60 patients. *Am J Gastroenterol*. 1997 ; 92 : 37-41.
3. Korean neurogastroenterology and motility association. *Gastroesophageal Reflux Disease*. Seoul : Medbook. 2009 : 2.
4. National College of Oriental Medicine-Internal Medicine of Spleen system. *Internal Medicine of Spleen System*. Seoul : Koonja publishing company. 2008 : 317.
5. Ma WT. *Plain Questions*. Seoul : Seongbosa. 1975 : 260-5.
6. Liu WS. *Six Books of Hejian*. Seoul : Seongbosa. 1976 : 403.
7. Li G. (Treatise) *On the Spleen and Stomach*.

- Seoul : College of Oriental Medicine, Kyunghee University. 1976 : 518-9.
8. Li C. Introduction to Medicine. Seoul : Hanseongsa. 1983 : 455, 465, 497.
 9. Zhang JB. Jingyue's Complete Works. Shanghai : Shanghai Science and Technology Publish Company. 1984 : 377-81.
 10. Long TX. Harmony(Health) Preservation for Generations. Shanghai : Shanghai Science and Technology Publish Company. 1989 : 193-7.
 11. Wang KT. Collection of Standards for Diagnosis and Treatment. Shanghai : Shanghai Science and Technology Publish Company. 1984 : 164-5.
 12. Choi GY, Sun SH, Kim BW et al. Literature Review on Syndrome Differentiation and Herbal Medicine of Reflex Esophagitis; Focusing on Chinese Journals. Korean J Orient Int Med. 2011 ; 32(1) : 75-86.
 13. Rheu KH, Im IH, Kim DH et al. Effect of Acupuncture at PC6(*Neiguan*) and SP4 (*Gongsun*) points on Automic Nervous System in Healthy Adults. Korean J Orient Int Med. 2006 ; 27(3) : 703-10.
 14. Cho SH, Kim JY, Yeo EJ, Han YH. A case of erosive reflux esophagitis associated with upper gastrointestinal bleeding. Korean J Orient.Int Med. 2011 ; 32(1) : 257-63.
 15. Yang EJ, Seo JW, Woo YJ et al. Five cases study of Parkinson's disease patients who complain vomiting & anorexia treated with herbal medicine Beewhaeum. Korean J Orient.Int Med. 2011 ; 32(1) : 152-60.
 16. Harrison's Principles of Internal Medicine Edit committee of the Korean Association of Internal Medicine. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition Vol 2. Seoul : MIP corporation. 2006 : 1902.
 17. Vinay Kumar, Abul K Abbas, Nelson Fausto, Richard Mitchell. Pathology 8th Edition. Seoul : E-PUBLIC. 2009 : 588.
 18. Fernando A Herbella, Marco G Patti. Gastroesophageal reflux disease: From pathophysiology to treatment. World J Gastroenterol. 2010 ; 16(30) : 3745-9.
 19. Jung HY. Symposium; Endoscopic Diagnosis of Reflux Esophagitis. Korean neurogastroenterology and motility association Spring Symposium. Korean Journal of Neurogastroenterology and Motility. 2001 ; 12(1) : 309-17.
 20. Zou D, Chen WH, Iwakiri K, Rigda R, Tippett M, Holloway RH. Inhibition of transient lower esophageal sphincter relaxations by electrical acupoint stimulation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2005 ; 289(2) : 197-201.
 21. The Catholic University of Korea, College of Medicine, Gastroenterology. Gastroenterology. Seoul : Hanwoori. 2001 : 30-32.
 22. Tierney. Current medical diagnosis & treatment. Seoul : Hanwoori. 2000 : 632, 634-5.
 23. Soon Chun Hyang University, College of Medicine, The Institution of Gastroenterology. Gastroenterology. Seoul : Korea Medical Book Publisher. 2000 : 165, 170.
 24. Son JI, Kim JJ, Park MK et al. The Natural History of Asymptomatic Reflux Esophagitis: A retrospective study from periodic health check-up program. Korean Journal of Neurogastroenterology and Motility. 2004 ; 10(2) : 100-4.
 25. Seong IH, Chae WS. Literature Consideration on Cause · Symptomology · Treatment and Acupoint of Vomiting. The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Society. 1995 ; 12(1) : 79-95.
 26. Korean Acupuncture & Moxibustion Society Teaching meterial editing committee. Acupuncture & Moxibustion the first. Seoul : Jipmoondang. 2008 : 193-4.
 27. Gyeongsan University, College of Oriental Medicine, ChimGoo Academy 2nd Edition. Korean Translation ChimGoo HyulMyung Hae · Chim Goo HyulMyung SeokUi. Seoul : Il Joong Sa. 1997 : 305.
 28. Yang WJ. The complete works of Yang Wei Jie 3-ChimGoo BoJun. Goyang : Daeseonguihaksa. 2007 : 510, 626, 696.
 29. Kim GS. ChimGoo CheeRyo YoGam. Seoul : Uiseongdang. 2008 : 305-18.
 30. Xu S, Hou X, Zha H, Gao Z, Zhang Y, Chen JD. Electroacupuncture accelerates solid gastric

- emptying and improves dyspeptic symptoms in patients with functional dyspepsia. *Dig Dis Sci.* 2006 ; 51(12) : 2154-9.
31. Yin J, Chen JD. Gastrointestinal Motility Disorders and Acupuncture. *Auton Neurosci.* 2010 ; 157 (1-2) : 31-7.
 32. Dickman R, Schiff E, Holland A et al. Clinical trial; acupuncture vs. doubling the proton pump inhibitor dose in refractory heartburn. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 ; 26(10) : 1333-44.
 33. Kenyon J. *Acupressure Technique: A Self-help Guide.* Rochester, VT : Healing Arts Press. 1988 ; 1-220.
 34. Gupta SK, Fitzgerald JF, Kondratyuk T, Hogen Esch H. Cytokine Expression in Normal and Inflamed Esophageal Mucosa: A Study into the Pathogenesis of Allergic Eosinophilic Esophagitis. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition.* 2006 ; 42(1) : 22-6.
 35. Ying-Qiang Zhong, Ying Lin, Zhe Xu. Expression of IFN- γ and IL-4 in the Esophageal Mucosa of Patients with Reflux Esophagitis and Barrett's Esophagus and Their Relationship with Endoscopic and Histologic Grading. *Digestive Diseases and Sciences.* 2011 ; 56(10) : 2865-70
 36. Hamaguchi M, Fujiwara Y, Takashima T et al. Increased Expression of Cytokines and Adhesion Molecules in Rat Chronic Esophagitis. *Digestion.* 2003 ; 68(4) : 189-97.
 37. Isomoto H, Wang A, Mizuta Y et al. Elevated levels of chemokines in esophageal mucosa of patients with reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2003 Mar ; 98(3) : 551-6.
 38. Isomoto H, Nishi Y, Kanazawa Y et al. Immune and Inflammatory Responses in GERD and Lansoprazole. *J Clin Biochem Nutr.* 2007 ; 41(2) : 84-91.
 39. Norimasa Yoshida. Inflammation and Oxidative Stress in Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Biochem Nutr.* 2007 ; 40(1) : 13-23.
 40. Qi Y, Wang X, Xu Z, Xu X, Li S, Zhao J. Influence of SGHWJN particles on mediators of inflammation in esophageal tissues of rat with reflux esophagitis. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2011 ; 36(17) : 2418-22.
 41. Hamaguchi M, Fujiwara Y, Takashima T et al. Increased expression of cytokines and adhesion molecules in rat chronic esophagitis. *Digestion.* 2003 ; 68(4) : 189-97.
 42. Rieder F, Cheng L, Harnett KM et al. Gastroesophageal reflux disease-associated esophagitis induces endogenous cytokine production leading to motor abnormalities. *Gastroenterology.* 2007 ; 132(1) : 154-65.
 43. Rieder F, Biancani P, Harnett K, Yerian L, Falk GW. Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease : impact on esophageal motility, fibrosis, and carcinogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010 ; 298(5) : 571-81.
 44. Pawlik M, Pajdo R, Kwiecien S et al. Nitric oxide (NO)-releasing aspirin exhibits a potent esophagoprotection in experimental model of acute reflux esophagitis. Role of nitric oxide and proinflammatory cytokines. *J Physiol Pharmacol.* 2011 ; 62(1) : 75-86.