

枳朮丸 Extract가 깨어있는 흰쥐의 위 수축력에 미치는 영향

강 경, 윤상협

경희대학교 한의과대학 비계내과학교실

Effect of *Jichul-hwan* Extract on Gastric Contractility in Conscious Rats

Kyung Kang, Sang-hyub Yoon

Dept. of Gastroenterology, College of Korean Medicine, Kyung-Hee University

ABSTRACT

Objectives : The aims of this study was to find out whether *Jichul-hwan* (JCH) extract has an effect on gastric contractility in conscious rats by using a force transducer implanted in the body of the stomach.

Methods : The force transducer (model: F-081S, Starmedical, JAPAN) was implanted to the exterior wall of the stomach body in rats. The gastric contractility was measured 30 minutes before and after administration of JCH (110.1 mg/kg). The control group was administrated with normal saline instead of JCH to compare the effect of JCH. The gastric contractility of the control group (normal saline: NS) was also measured 30 minutes before and after administration of NS.

Results : The ratio of gastric contractility between before and after medication by JCH was 1.707 ± 0.731 , and with NS was 0.701 ± 0.541 . The gastric motility increased by JCH was significantly higher than NS.

Conclusions : JCH extract increases gastric contractility in conscious rats. We could expect that this drug would be effective in the treatment of functional dyspepsia or post-surgical gastroparesis.

Key words : *Jichul-hwan*, force transducer, conscious rats, gastric contractility

1. 서 론

枳朮丸은 張¹의 《保命集》에 처음 수록되어 있는 처방으로, 《金匱要略》²에 나오는 枳朮湯을 丸劑로 변형한 것이다. 《金匱要略》에서 枳朮湯은 水飲으로 인한 ‘心下堅大如盤 邊如旋盤’을 치료한다고 하였으며, 《東醫寶鑑》³에서는 枳朮丸이 ‘治痞 消食 強胃’ 하는 효능이 있다고 하였다. 이렇듯

枳朮丸은 飲食傷을 치료하는 대표적인 처방⁴ 중 하나로 알려져 있다.

枳朮丸은 枳實과 白朮 2종의 본초로 이루어진 처방이다. 구성 본초의 효능을 살펴보면, 白朮은 甘溫하며, 健脾祛濕, 助脾運化하는 효능이 있고, 枳實은 苦寒하며, 下氣化滯하고 消痞除滿하는 효능이 있다^{5,6}. 이것을 기본으로 하여 응용된 처방 중에는 枳朮, 반하를 加한 橘半枳朮丸, 신곡, 맥아를 加한 麴蘖枳朮丸 등이 있으며⁷, 임상적으로는 만성 위염 및 기능성 소화불량증 등의 소화기계 질환^{4,5}에 적용되고 있다.

기능성 소화불량증은 병태생리적으로 위 운동장애(위배출능의 지연, 위 저부의 이완 장애), 내장

· 교신저자: 윤상협 서울시 동대문구 회기동 1번지
경희대학교 한방병원 3내과
TEL: 02-958-9142
E-mail: sandrock58@nate.com

· 본 논문은 2012년도 경희대학교 한의과대학원 석사 학위 논문입니다.

과민성, 위산분비 장애, 정신사회적 문제⁸ 등에 의해서 생긴다고 알려져 있는데, 기능성 소화불량증의 60% 이상이 지연된 위배출능을 보인다고 보고⁹ 되고 있어서, 위배출능 지연이 가장 중요한 원인이라고 여겨지고 있다¹⁰.

그래서 枳朮丸의 기능성 소화불량증에 대한 치료 효능을 규명하고자 위 운동성에 대한 작용이 이⁴등에 의해 이루어졌는데, 그들은 흰쥐에서 정상 및 위벽에 국소손상이 있는 경우 모두에서 위배출능 증가와 위전도 상의 power ratio 증가를 보고하였다. 그러나 위배출능 증가에 대한 기전적 설명은 미주신경 차단제를 통하여 이루어졌지, 위 평활근의 수축력 부분은 고려되지 않았었다.

기존 枳朮丸 효능에 대한 연구에서는 소화기계 평활근의 경련에 대한 억제 효과¹¹, 항사하 효과¹¹, 위액분비 억제효과¹¹, 위액산도 감소^{12,13}, 소장 수송능의 촉진¹⁴, 에탄올에 대한 항궤양 효능¹³, 소화력 증강 작용¹⁴ 등이 보고되었다.

이에 저자는 枳朮丸의 위 수축력에 미치는 효능을 확인 하고자, force transducer를 흰쥐의 위 외벽에 부착시킨 뒤 枳朮丸을 투여하고 위 수축력을 측정하였더니, 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 실험

1. 재료

1) 동물

이 실험은 경희의료원 의과학연구원 동물실험윤리위원회의 승인 하에 시행되었으며, 동물로는 생후 12주령의 약 350~450 g의 Sprague-Dawley종 수컷 흰쥐(샘타코바이오키아 Inc., Korea)가 사용되었다. 동물들은 12시간 간격으로 밝음과 어둠의 주기가 있는 사육실에서 고행사료(삼양사사료 Co., Korea)와 물을 충분히 공급받았다.

2) 약 물

실험에 사용된 枳朮丸 Extract(이하 Ex.)는 경

희의료원 한방병원 제약실에서 지실과 백출을 당전한 농축액을 제제화한 것이다. 처방은 《東醫寶鑑》³에서 기록되어 있는 용량을 따랐으며, 1兩을 40 g으로 환산하였다. 1첩의 용량은 원 용량의 1/10으로 하였다(Table 1). 枳朮丸 Ex. 1포 분량은 평균 2.2 g이었다.

마취제로는 Zoletil(VIRBAC Laboratories., France)이 사용되었으며, 항생제로는 Gentamicin sulfate(대성미생물연구소 Co. Ltd., Korea)가 사용되었다.

3) Force transducer

일본 Starmedical사에서 나온 miniature force transducer(Model: F-081S, JAPAN)를 사용하였다. 이 transducer의 sensor 크기는 3 mm×6 mm이다.

Table 1. Prescription of *Jichul-hwan*.

Herbal Name	Drug name	Scientific name	Dose (g)
白朮	Atractylodis Macrocephalae Rhizoma	<i>Atractylodes macrocephalae</i> KOIDZ.	8.0
枳實炒	Aurantii Immaturus Fructus	<i>Citrus aurantium</i> L.	4.0
Total amount			12.0

2. 방법

1) 실험 protocol

枳朮丸 Ex.의 위 수축력에 미치는 효과를 확인하기 위해, 동물을 枳朮丸 Ex.를 먹인 실험군과 생리식염수를 먹인 대조군으로 구분하였으며, 각 군을 5마리로 하였다.

실험군에 사용한 枳朮丸 Ex.의 용량은 성인체중 60 kg당 3포/1일 복용하는 것으로 간주해서 흰쥐마다 110.1 mg/kg을 투여하였으며, 투여시 2 ml 증류수에 녹여 사용하였다. 대조군에는 동일 양의 생리식염수만을 투여하였다.

2) Operation

흰 쥐에 Force transducer의 삽입은 Pascaud¹⁵의 방법에 따랐다.

수술 전날 흰 쥐에게 물만 공급하고 24시간 동안 금식시킨 뒤, Zoletil(10 mg/kg, VIRBAC Laboratories, France)로 마취하였다. 개복수술 전에 70% alcohol 용액으로 수술 부위를 충분히 소독하였다. 이후 복부와 등쪽 견갑골이 위치하는 부위의 털을 제거한 후에 복부는 개복하였고, 견갑골 부위는 표피만 절개하였다. Force transducer wire의 연결 adapter가 있는 끝이 견갑골 피부층으로 나오게 하고 transducer의 sensor 부위는 피하로 침투시켜서 개복한 복강 부위로 나오게 하였다. 그 후 force transducer sensor의 4모통이를 위의 체부(body of stomach)에 봉합선(7-0 Blue Nylon, Ailee co. KOREA)으로 부착시켰다(Fig. 1).

이후 복부를 다시 봉합하였으며, 등 쪽 절개부위도 force transducer wire의 adapter 부위만 체외로 빼낸 상태에서 봉합하였다. 이 Force transducer의 adapter부위는 실린더 모양의 보호대 뚜껑이 있는 작은 플라스틱 관과 protector 조끼에 의해 보호되었다(Fig. 2).

동물의 수술 부위는 수술 후에도 70% alcohol + 10% potadine 혼합용액으로 재소독되었다. 그리고 수술 후 감염 방지를 위해서 3일 동안 동물에게 항생제 gentamicin 0.25 mg/kg이 근육 주사되었다. 수술이 종료된 다음에 동물은 12시간 간격으로 빛과 어둠 주기가 교차하는 사육실의 cage로 옮겨져 안정을 취할 수 있도록 하였고, 충분한 사료와 물이 공급되었다.

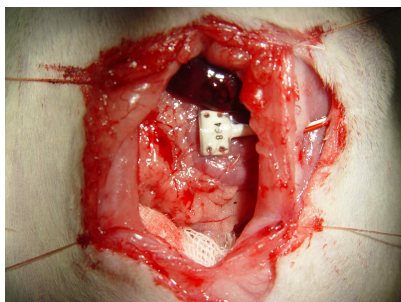


Fig. 1. Insertion of force transducer sensor on the body of stomach.



Fig. 2. External appearance of the rat after completion of force transducer insertion. Adaptor of the force transducer is protected by protector jacket and small plastic cylinder on the scapular area.

3) 위 수축력 측정

위 수축력 측정은 force transducer 삽입 후 4일째 되는 날 이루어졌다. 쥐를 측정용 플라스틱 상자에 넣은 후, 쥐의 등쪽에 force transducer 보호대 뚜껑을 열어 adapter를 빼내었다. 이 adapter wire를 bridge box(Starmedical, model FB-01, JAPAN)에 연결하였다. 이 전기 신호를 polygraphy(Grass, Model 79E, Grass Instruments Co., USA)에 보내 증폭하였고(cutoff of high frequency filter: 0.5 Hz), 이것을 다시 Powerlab AD converter(ADInstruments, AUSTRALIA) (Band pass filter: 0.05~0.15 Hz)로 보냈다. 측정은 상자 속에 흰쥐의 움직임이 둔해지고 안정적인 모습을 취하고 있는 상태를 기다렸다가 약 투여 전 30분간, 투여 후 30분을 각각 기록하였다. Transducer의 장력 변화(1 g을 1 V로 환산했음)에 의한 전위(V) 값을 절대값으로 한 후 투여 후/투여 전의 누적전기량의 비(V.s.s)를 motility index로 하였다. 이 누적전기량은 Powerlab chart 프로그램(Version 6.12)을 이용하여 그래프의 면적을 계산하였다.

3. 통계 처리

모든 자료는 평균±표준편차(mean±SD)로 나타

내었고, 통계처리는 SPSS for windows 18.0 version (SPSS Korea Datasolution Co., Korea)을 이용하였다.

2군 간의 비교에는 Mann-Whitney U test를 사용하였으며, test에서 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

III. 결 과

1. 위 수축력에 대한 효과

枳朮丸 Ex.는 흰쥐의 위 수축력을 유의하게 강화시켰다.枳朮丸 Ex. 실험군의 motility index는 투여 전에 대해 1.707 ± 0.731 으로 상승하였다. 반면 생리식염수 대조군의 motility index는 0.701 ± 0.541 으로 나타나서, 생리식염수 투여가 오히려 투여전의 위 수축력을 떨어트렸다(Fig. 3). 이에 대한 raw data는 Table 2에 나타나 있다.

이것에 대한 전형적인 활성의 예는 Fig. 4에 나타나 있는데, 투여 전에 비해 생리식염수의 대조

군보다枳朮丸 Ex. 실험군이 투여 후에 더 활발한 위 운동성을 보여주고 있다.

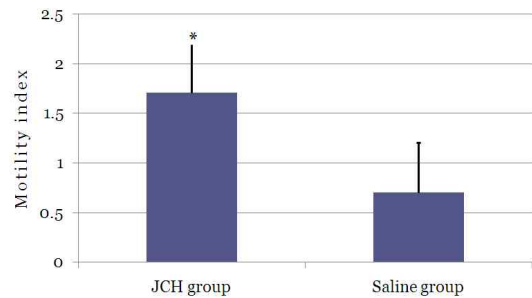


Fig. 3. Comparison of gastric motility index between *Jichul-hwan* group and saline group. Motility index is the ratio of gastric contractility, before and after administration of *Jichul-hwan* or saline.

JCH : *Jichul-hwan*

Scale is mean±Standard deviation.

* : $p < 0.05$ by Mann-Whitney test

Table 2. Relative sum of gastric contractility before and after injection in JCH group and saline group.

Group	Individual number	Before injection	After injection
		(Relative sum of gastric contractility)	(Relative sum of gastric contractility)
JCH Group	#1	1.1664	3.0193
	#2	7.6475	8.1578
	#3	61.6085	76.5171
	#4	24.4472	59.003
	#5	31.7757	38.8708
Saline Group	#1	4.3418	1.2752
	#2	2.8482	2.162
	#3	4.4094	2.3721
	#4	1.3564	0.4175
	#5	1.0471	1.6819

JCH : *Jichul-hwan*

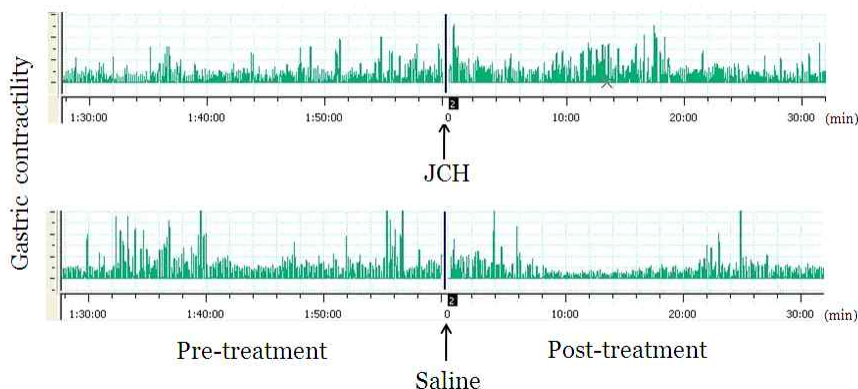


Fig. 4. Typical presentation of gastric contractility between before and after injection in JCH group and saline group, respectively.

JCH : *Jichul-hwan*

↑ : injection

IV. 고찰

본 실험의 목적은 깨어있는 흰쥐에서 枳朮丸 Ex.의 위 수축력 효과를 force transducer를 이용해서 확인하기 위한 것이었다.

枳朮丸은 백출과 지실 2종의 본초로 이루어진 처방으로, '治痞 消食 强胃'하는 작용이 있다고 하여, 食傷, 食滯, 痰滯 등 주로 소화기계 질환에 광범위하게 적용되고 있는 약이다^{3,11}. 또한 《東醫寶鑑》에서는 枳朮丸의 효능에 대해서 '治心下堅大如椀 邊如旋盤 名爲氣分 乃飲水所結也'라고 묘사하고 있어, 위장에 작용하는 약물이라는 점을 시사하고 있다.

이⁴에 의한 선행 연구에서 枳朮丸은 흰쥐에서 정상상태뿐만 아니라 위벽 국소손상에 의해서 위 운동성이 떨어진 경우에도 위배출능을 유의하게 증가시켰고, 또한 위 수축력과 연계된다고 여겨지는 위전도의 power 값을 증가시키는 경향성을 보였다. 그런데 枳朮丸의 위 수축력에 미치는 효과가 규명되지 않아서 위배출능의 증가 효능을 충분히 설명되지 못하였다. 따라서 필자는 본 실험 시행하여 枳朮丸이 위 수축력에 미치는 영향에 대해

알아보고자 하였다.

위 수축력은 음식을 섭취할 때, 위상부에서 위안의 압력이 상승하지 않게 하는 수축운동, 위하부에서는 규칙적인 연동운동, 위 전정부에서는 강한 수축으로 위 안으로 들어온 음식을 저장하여 배출하는 운동¹⁶을 하게 하는 힘의 지표이다. 따라서 위 수축력을 측정하는 것은 우리 몸에서 소화능력을 평가하는 중요한 지표라고 할 수 있다.

위 수축력을 측정하는 방법에는 임상적으로는 위전도를 측정하여 위 수축력을 판단하는 방법⁴, 위장관의 실제 압력을 측정하는 Manometry⁴, 초음파로 위의 단면적을 측정함으로써 위배출능을 추정하는 방법¹⁷, 장음의 크기와 변화를 측정하는 방법¹⁸ 등이 있다. 실험적으로는 장음을 측정하는 방법^{19,20}, 그리고 본 실험에서 택한 실험과 같이 동물의 위장 근육에 force transducer를 적용하여 실제 근육 위장 근육의 수축력을 측정하는 방법¹⁵ 등이 있다.

Force transducer는 sensor부위에 걸리는 장력의 힘을 전기적인 신호로 변환해 주는 장치로서, 이것을 위의 외벽에 부착하면 위 평활근의 운동성을 평가할 수 있다. 이 방법의 장점으로는 의식이 있

는 상태의 동물의 위장 운동을 관찰할 수 있다는 점인 반면, 개복수술을 통해 force transducer를 위장 외벽에 붙여야 하기 때문에 수술로 인한 손상이 위 운동성을 방해 할 수 있다는 단점도 있다.

이러한 force transducer를 이용한 위장 근육의 움직임 측정은 Pascaud¹⁵에 의해 1970년대 말부터 시도 되었고, 한약의 효능을 검증하기 위한 연구는 1999년에 Shibata²¹, 2001년에 Xue-Lin Jin 등²²이 의식 있는 개에서의 대견증탕 효능을 위장 근육 움직임 차원에서 연구했었고, Murata 등²³이 인삼탕이 마취된 토끼에서 장과 자궁의 움직임에 미치는 영향에 대해 연구한 바 있었다. 기니 픽에서 지실 추출물은 50 mg/kg의 농도에서 원위부 대장에서 평활근의 수축과 압력을 유의하게 증가시킨다고 보고²⁴하였다. 하지만 의식 있는 쥐에서의 평활근의 직접적인 움직임 방면에 대한 枳朮丸의 효능은 보고된 적이 없었다.

이에 본 연구에서는, 枳朮丸이 위 평활근의 수축력에 미치는 영향에 대해서 force transducer를 가지고 실험을 하였다. 이 등⁴이 했던 선행연구에서 효과가 있는 것으로 나온 3배 용량의 枳朮丸을 그대로 사용하였으며, kg당 투약 용량(110.1 mg/kg)도 동일하게 하였다. 본 연구의 결과에서, 枳朮丸 투약군에서 유의하게 대조군보다 높은 위 수축력을 보였다. 따라서 枳朮丸의 위배출능 증가에는 위 수축력이 작용했음을 확인 할 수 있었다.

이 등⁴의 선행연구와 본 실험의 결과를 고려해 볼 때, 枳朮丸 Ex가 위벽 국소손상 후에도 위배출능을 증가시키고, 개복수술 후에도 위 수축력을 유의하게 증가시키는 효능이 있었음은, 수술 후 위마비로 인해 발생한 소화불량증 환자(postsurgical gastroparesis)에게 枳朮丸을 고려해 볼 수 있는 근거가 될 수 있을 것이다.

한편, 위배출능은 위 수축력 외에도 유문부의 기능이상²⁵에 의해 영향을 받는다. 동물실험에서는 유문부를 인위적으로 폐색시켜 위 배출장애 모델을 만들기도 하며²⁶, 위마비 환자에게 유문부에 Botulinum

toxin A를 주사하여 유문부를 국소 마비시켜 위배출능을 증가시키는 치료법²⁷도 시도되고 있다. 이처럼 위배출능이 유문부의 상태에 따라 영향 받을 수 있으며, 따라서 위배출능이라는 결과 값은 위 수축력 요소와 유문부 기능 요소에 의해서 결정지어지는 것으로, 枳朮丸 Ex의 위배출능을 보다 기전적으로 이해하기 위해서는 유문부의 역할도 추가로 검토되어야 할 것으로 생각한다.

본 연구에서 枳朮丸 Ex의 위 수축력 강화 효능에 대한 기전적 연구는 하지 않았지만, 이 등⁴은 枳朮丸이 atropine sulphate에 대해 부분적인 길항효과를 보고하였고, 최 등²⁸은 흰쥐에서 지실추출물이 대장에서 수축력을 증가시켰으며, 이 효과가 atropine에 의해 차단되었다고 하였다. 따라서 枳朮丸 Ex의 위 수축력 증가 효과도 atrophine이 작용하는 cholinergic pathway에 작용하여 나타났을 것으로 추정되며, 향후 더 정확한 작용 기전의 규명과 아울러 약효 지속시간에 대한 추가적인 연구가 있어야 할 것으로 생각한다.

V. 결 론

Force transducer를 이용하여 枳朮丸 Ex가 위 평활근의 수축력에 미치는 영향을 흰쥐를 대상으로 해서 실험하였던 바, 枳朮丸 Ex가 위 평활근의 수축력을 유의하게 증가시키는 효과가 있다는 것을 확인하였다($p=0.047$).

이 결과로 볼 때, 위 수축력 저하로 인한 기능성 소화불량증이나 수술 후 위마비 환자에게 枳朮丸 Ex의 적용을 고려해 볼 수 있을 것이다.

참고문헌

1. 張元素. 保命集(中國醫學大系, 卷六十三). 臺北: 驪江出版社: 1988, p. 45-50.
2. 광동률. 금궤요략역해. 서울: 정보사; 2002.

3. 許浚. 東醫寶鑑. 서울: 동의보감출판사; 2005, p. 1206.
4. 이승우, 윤상협. 枳朮丸의 위 운동성에서 정상 상태 및 위벽 국소손상 후에 대한 효능. 대한한방내과학회지 2008;29(1):189-99.
5. 박성규, 김윤경, 오명숙. 처방제형학. 서울: 永林社; 2006, p. 423-4.
6. 전국한의과대학 공동교재편찬위원회. 본초학. 서울: 永林社; 2006, p. 395-6, 581-3.
7. 황도연. 대방약합편. 서울: 대림출판사; 1977, p. 117.
8. Miwa H, Watari J, Fukui H, Oshima T, Tomita T, Sakurai J, et al. Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(Suppl. 3):53-60.
9. Malagelada JR, Stanghellini V. Manometric evaluation of functional upper gut symptoms. *Gastroenterology* 1985;88(5 Pt 1):1223-31.
10. Sarnelli G, Caenepeel P, Geypens B, Janssen J, Tack J. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003;98:783-8.
11. 홍남두, 장인규, 김남재, 김진식, 장국성. 생약복합제제의 약효연구(지출탕이 적출평활근 및 소화기계에 대한 작용). 생약학회지 1990;21(4):300-6.
12. 이숙. 枳朮丸엑스산이 백서의 위액분비 및 장관 수송능에 미치는 영향. 대한한의학회지 1988;9(1):62-7.
13. 이찬범, 류봉하, 박동원, 장인규, 류기원. 지출전탕액의 효능에 대한 실험적 연구. 대한한의학회지 1990;11(1):102-13.
14. 백태현, 류봉하, 박동원, 류기원, 류기환. 枳朮丸의 효능에 관한 실험적 연구. 경희의학 1991;7(1):73-81.
15. Pascaud XB, Genton MJ, Bass P. A miniature transducer for recording intestinal motility in unrestrained chronic rats. *Am J Physiol* 1978;235(5):532-8.
16. 류봉하 譯. 胃病의 診斷과 中醫藥治療譜. 서울: 군자출판사; 2006, p. 1-14.
17. Bolondi L, Bortolotti M, Santi V, Galletti T, Gaiani S, Labo G. Measurement of gastric emptying time by real-time ultrasonography. *Gastroenterology* 1985;89(4):752-9.
18. 윤상협. 기능성 소화불량증 환자의 식후 심하비만과 pyloric valve의 기능장애-장음과 위전도를 중심으로. 대한한방내과학회지 2007;28(4):769-78.
19. 박영선, 윤상협. 補中益氣湯,十全大補湯, 苓桂朮甘湯이 장음으로 평가된 흰 쥐의 胃收縮力에 미치는 영향. 대한한방내과학회지 2010;31(2):24-35.
20. 정용재, 윤상협. 비폐색성 위 전정부 확장이 있는 흰쥐의 위 수축력, 체중 및 위 형태 복원에 대한 苓桂朮甘湯과 補中益氣湯의 효능. 대한한방내과학회지 2010;31(4):857-69.
21. Shibata C, Sasaki I, Naito H, Ueno T, Matsuno S. The herbal medicine Dai-Kenchu-Tou stimulates upper gut motility through colinergic and 5-hydroxytryptamine 3 receptors in conscious dogs. *Surgery* 1999;126:918-24.
22. Jin XL, Shibata C, Naito H, Ueno T, Funayama Y, Fukushima K, et al. Intraduodenal and Intrajejunal Administration of the Herbal Medicine, Dai-Kenchu-Tou, Stimulates Small Intestinal Motility via Cholinergic Receptors in Conscious Dogs. *Dig Dis Sci* 2001;46(6):1171-6.
23. Murata P, Hayakawa T, Satoh K, Kase Y, Ishige A, Sasaki H. Effects of Dai-kenchu-to, a Herbal Medicine, on terine and Intestinal Motility. *Phytother Res* 2001;15:302-6.
24. 임정현, 김희선, 최은주, 심창구, 박호진. 지실추출물이 기니 피크 위장관 운동에 미치는 영향:

- in vitro, in vivo 연구. 대한소화관운동학회지 2008;14(7):7-17.
25. 이광재. 기능성 소화불량증의 병태생리와 치료. 대한소화관운동학회지 2003;9:85-91.
26. Omura N, Kashiwagi H, Aoki T. Changes in gastric hormones associated with gastric outlet obstruction. An experimental study in rats. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:568-72.
27. Di Lorenzo C, Youssef NN. Diagnosis and management of intestinal motility disorders. *Semin Pediatr Surg* 2010;19:50-8.
28. 최철원, 이문영. 지실이 대장의 위상성 자발수축운동에 미치는 영향. 동의생리병리학회지 2008;22(6):1518-24.