

소화기 질환 동물모델에서 평위산(平胃散)의 염증 완화 효과

정세영^{1#}, 정성은², 김지혜², 함성호², 양응모³, 권보인^{1,4*}

1 : 상지대학교 한의과대학 병리학교실, 2 : 한국한의학진흥원
3 : 경희대학교 한의과대학 융합한의학교실, 4 : 상지대학교 한의학연구소

Comparative Efficacy Study of Pyeongwi-san(Pingwei-san) of Digestive Tract Disease Model in Rat

Seyoung Jung^{1#}, Sung Eun Jung², Ji Hye Kim², Seong Ho Ham², Woong Mo Yang³
Bo-In Kwon^{1,4*}

1 : Department of Pathology, College of Korean Medicine, Sangji University, 83 Sangjidae-gil, Wonju-si, Gangwon-do 26339, Republic of Korea

2 : National Development Institute of Korean Medicine, 94, Hwarang-ro, Gyeongsan-si, Gyeongsangbuk-do, Republic of Korea

3 : Department of Convergence Korean Medical Science, College of Korean Medicine, Kyung Hee University, 26 Kyungheedae-ro, Dongdaemun-gu, Seoul, 02447, Republic of Korea

4 : Research Institute of Korean Medicine, Sangji University, 83 Sangjidae-gil, Wonju-si, Gangwon-do 26339, Republic of Korea

ABSTRACT

Objectives : Pyeongwi-san is widely used in Korean medicine for acute indigestion or gastrodynia. As a therapeutic agent for digestive diseases of modern people, in order to confirm the mechanism of Pyeongwi-san on digestive tract disease and the difference of therapeutic efficacy between its formulation, a comparative efficacy test was conducted on digestive tract disease animal model.

Methods : For LPS enteritis animal model, male SD rats were intraorally treated with different formulation types of Pyeongwi-san, and then intraperitoneally administered LPS one hour later to induce enteritis. After 5 hours, blood was collected and TNF α , IL-1 β , IL-6 and PGE2 were confirmed by ELISA. For acute gastritis animal model, male SD rats were intraorally treated with different formulation types of Pyeongwi-san according to the prescribed concentration, and then intraorally administered 60% ethanol and 150 mM HCl one hour later to induce acute gastritis. After 5 hours, blood was collected and TNF α , IL-6 were confirmed by ELISA.

Results : In the LPS-administered enteritis animal model, Pyeongwi-san decreased TNF α , IL-1 β , PGE2 and especially IL-6. Pyeongwi-san also decreased IL-6 in acute gastritis animal model. In addition, there was no significant difference in efficacy between the two formulations when compared with inflammatory markers.

Conclusions : The efficacy of Pyeongwi-san was confirmed in the inflammatory markers related to digestive inflammatory diseases, and the efficacy between two formulations of Pyeongwi-san was relatively similar. Further studies are needed to investigate the new applicability of Pyeongwi-san on different inflammatory diseases that have similar inflammation markers identified in this experiment.

Key words : Pyeongwi-san(Pingwei-san), Digestive Tract Disease, Enteritis, Acute gastritis, TNF α , IL-6;

*Corresponding author : Bo-In Kwon, Department of Pathology, College of Korean Medicine, Sangji University, 83 Sangjidae-gil, Wonju-si, Gangwon-do 26339, Republic of Korea,

· Tel : +82-33-730-0662 · Fax : +82-33-730-0654 · E-mail : kbi34812@sangji.ac.kr

#First author : Seyoung Jung, Department of Pathology, College of Korean Medicine, Sangji University, 83 Sangjidae-gil, Wonju-si, Gangwon-do 26339, Republic of Korea.

· E-mail : jxparao@naver.com

· Received : 14 Oct 2019

· Revised : 9 Mar 2020

· Accepted : 25 Mar 2020

I. 서론

평위산(平胃散)은 창출(蒼朮), 진피(陳皮), 후박(厚朴), 감초(甘草), 생강(生薑), 대조(大棗)로 이루어진 처방이며 “동의보감”에서는 “비위에 습사가 울체되어 음식을 먹고 싶은 생각이 없으며 온 몸이 무겁고 명치 밑이 트적지근하면서 헛배가 부르고 때로 구역질을 하며 트림이 나거나 신물이 올라오는 데 쓴다.”고 하였으며, 이 약은 “결렬하고 모산(耗散)하는 약으로 실제로는 보위(補胃)하는 약이 아니고, 다만 토기(土氣)의 탁한 증세를 씻어주고 위를 편안히 해주는 것이므로 위기(胃氣)가 편안할 때에는 자주 먹지 말아야 한다.”고 하였다¹⁾. 또한 “방약합편”에서는 “비위를 고르게 하고 튼튼하게 하는데 위기가 조화되면 더 쓰지 않는다.”고 하였다²⁾.

평위산(Hirai-san, Pingwei-san)의 효능에 대해 국내의 연구를 조사한 결과 11개 문헌 중 사람에서 변증 설문지와 생체신호의 상관성 연구에서 위진도 power ratio 및 빈맥과의 상관성이 성립됨에 따라 소화기 평활근의 교감신경에 관여하고 있음을 시사하였고³⁾, 동시에 실험동물에서 위산분비억제 효과가 확인되었다⁴⁾. 한편 정상 백서에게 평위산을 투여하였을 때 48시간 후 위점액(뮤신단백으로 추정) 분비량이 크게 증가한다고 보고되었는데⁵⁾, 정상적인 사람에게 평위산을 투여하였을 때 오히려 점액분비를 통하여 더부룩함을 유도할 수 있으므로 동의보감과 방약합편에서도 위기가 정상으로 돌아오면 투약을 중지한다고 한 점과 상통한다고 볼 수 있다. 그러나 평위산 제제가 소화기관의 염증을 완화시키는지에 대한 면역학적 기전에 있어서는 관련 연구가 부족하였다.

평위산의 구성 요소의 효능을 각각 조사한 결과, 평위산은 크게 소화관 평활근에 대하여 무스카린수용체, 히스타민수용체, 도파민수용체, Ca-channel과 PGE2 억제를 통하여 진경, 진토 및 급성위염의 개선 효과를 가진 제제라 여겨진다. 여기에는 창출에서 유래하는 hinesole⁶⁾, β -eudesmole^{7,8)}, 진피에서 유래하는 D-limonene, β -pinene, β -myrcene 및 hesperidin^{9~13)}, 후박에서 유래하는 magnolol과 honokiol^{14~17)}, 감초에서 유래하는 glycyrrhizin와 carbenoxolone^{18,19)}, isoliquiritigenin²⁰⁾, 생강으로부터 유래하는 6-gingerol^{21~28)} 이 소화기능에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.

현대인의 질환에 있어서 소화기계 질환은 상당 부분을 차지하며 세부 질환 역시 다양하다. 현대인의 소화기 질환 중에서 정 등²⁹⁾이 건강보험심사평가원 자료를 조사 보고한 바에 따르면, 소화기 암(cancer)이 36.5%로 가장 많고, 이어 상부 및 하부 소화기질환이 각각 18.4, 18.5%였으며, 그 뒤로 간과 췌장 및 출혈성질환 순으로 나타났다. 한편 건강보험심사평가원의 2004~2014년까지 22대분류에 의한 통계자료에 의하면 진료비와 급여비의 합계가 특정감염성 및 기생충성 질환이 매년 50%를 상회하고 있고, 순환기질환(5.0%에서 6.4%로 증가), 암 등 신생물(4.9%에서 5.5%로 증가), 근골격계(5.8~5.7%로 유지), 호흡기계(6.6%에서 5.5%), 소화기계(6.9%에서 5.1%), 비노생식기계(3.5%에서 3.1%)로 통계되고 있다³⁰⁾. 이 중 소화기계 질환에서 가장 많이 나타나는 질환이 위염(gastritis,

6.9%), 위궤양(peptic ulcer, 5.4%), 맹장질환(Disease of appendix, 5.0%), 위-식도 역류 질환 (gastroesophageal reflux disease, 4.1%), 과민성대장증상(Irritable bowel syndrome, 2.1%), 변비(constipation, 1.5%) 순으로 나타났다.

따라서 현대인에게 필요한 소화기질환 치료제로서 평위산의 의미를 부여하고, 관련된 기전을 규명하기 위하여 소화기 질환 동물모델에서 평위산의 염증 완화 효과를 확인하고자 한다. 본 연구에서는 동의보감 및 방약합편의 설명에 따라 우선 암은 배제하되 상부 및 하부 소화기질환을 대상으로, 평위산 혼합단미엑스산 및 평위산 혼합연조엑스 두 제제에 대한 비교효력 실험을 실시하여 항염증 작용 기전과, 제제 간의 효력 차이를 확인해보는 연구를 진행하고자 한다.

II. 재료 및 방법

1. 시약

평위산혼합단미엑스산(Pyeongwi-san(P)) 및 평위산혼합연조엑스(Pyeongwi-san(Ex))는 한풍제약(대한민국, 전라북도 전주시)에서 각각 단미엑스산혼합제를 구입하여 사용하였으며 각각의 제조번호는 다음과 같다(평위산단미엑스 제조번호: 15007, 평위산연조엑스 제조번호: 13002). 평위산혼합단미엑스산은 1회용량 2.18 g 중 창출엑스산 0.95 g, 진피엑스산 0.56 g, 후박엑스산 0.10 g, 감초엑스산 0.20 g, 생강엑스산 0.03 g, 대추엑스산 0.34 g으로 구성되어 있으며 평위산혼합연조엑스는 1회용량 9.81 g 중 창출연조엑스 0.85 g, 진피연조엑스 0.91 g, 후박연조엑스 0.15 g, 감초연조엑스 0.29 g, 생강연조엑스 0.04 g, 대추연조엑스 0.40 g으로 구성되어 있다.

2. LPS성 장염에 대한 비교효력실험

체중 250~270 g의 웅성 SD 랫트 5 마리를 1 군으로 하여 24시간 동안 절식시키고 시험약(평위산혼합단미엑스산) 및 대조약(평위산 혼합단미엑스)을 각각 zonde를 써서 경구 투여한 다음 1 시간 후 LPS (E. coli, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) 5 mg/kg이 되도록 복강주사하고 5 시간 후 각각 채혈하여 TNF α (R&D DY510), IL-1 β (R&D DY501), IL-6 (R&D DY506), PGE2 (Enzo Life Sciences ADI-900-001)를 ELISA 법으로 정량하였다. 이 때 각 약물 투여량은 성인기준 평위산혼합단미엑스산은 성인(60 kg 기준) 1 회 2.18 g(36.3 mg/kg), 평위산혼합연조엑스는 1 회 9.81 g(163.5 mg/kg)으로서 랫트에게는 각각 그 상용량과 3배, 15배 분량을 개체마다 경구투여 하였다. 따로 공시험군에는 정제수를 경구투여 하였다.

3. 급성위염에 대한 비교효력실험

수컷 SD rat 6마리를 1군으로 하여 36시간 절식 시킨 후 평위산혼합단미엑스산 및 평위산 혼합단미연조엑스를 각각 경구 투여하고 1시간 후에 60% ethanol과 150mM HCl (400 μ l)를 경구 투여한 다음 1시간 후에 CO₂ chamber에서 사망시킨 다음 혈장 중 TNF α (R&D DY510) 및 IL-6 (R&D DY506) 농도를 ELISA법으로 정량하였다. 이 때 각 약물 투여량은 성인기준 평위산혼합단미엑스산은 성인(60 kg 기준) 1 회 2.18 g(36.3 mg/kg), 평위산혼합연조엑스는 1 회 9.81 g (163.5 mg/kg)으로서 랫트에게는 각각 그 상용량과 3배, 15배 분량을 개체마다 경구투여 하였다. 따로 공시험군에는 정제수를 경구투여 하였다.

4. 통계적 검증

실험결과는 SPSS 10.0으로 분석하였으며 mean \pm SD로 나타내었으며, 처치 군 간의 유의성은 Student's t-test 검정하였고 유의수준은 P < 0.05 및 P < 0.01로 하였다.

III. 결 과

1. LPS성 장염에 대한 비교효력실험 결과

H. pylori에 의한 위염 및 위궤양³¹⁾과 전반적인 소화기질환(장염, 간염, 췌장염 등 포함)을 설명할 수 있고, 동시에 구토와 관련한 도파민수용체 및 세로토닌수용체 자극성 장운동 향진을 일으키는 것으로 알려진 LPS성 소화기질환 모델³²⁻³⁸⁾에 대하여 평위산이 미치는 영향을 조사하고자 하였다. 그 결과 평위산 산제(P)와 연조엑스(Ex) 모두 농도와 상관 없이 TNF α , IL-1

β , IL-6, PGE2를 유의성 있게 감소시켰으며, 두 제제가 그 중에서도 IL-6와 PGE2를 크게 감소시키는 것을 확인할 수 있었다 (Table 1 and Figure 1). 이는 기존 연구와 같이³⁹⁾ 평위산이 LPS성 염증 모델에서 PGE2를 유의성 있게 감소시켰다는 결과와 유사한 경향성을 보이며, 이를 통해 평위산의 염증성 장염에 대한 개선 효과를 기대해볼 수 있다.

또한 평위산 혼합단미엑스산 및 혼합단미연조엑스를 한약재 처방량으로서 동량이 되도록 투여하여 그 염증마커를 서로 비교한 결과, 같은 사용량에서 LPS성 염증개선에 대해서는 두 제형 간 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 1). 비교적 P 값이 0.2 이상으로서 그 효력이 투여량별로 완벽하게 일치하지는 않았으나, 두 제형 간 효력차이가 크지 않음을 시사하고 있다.

2. 급성위염에 대한 비교효력실험 결과

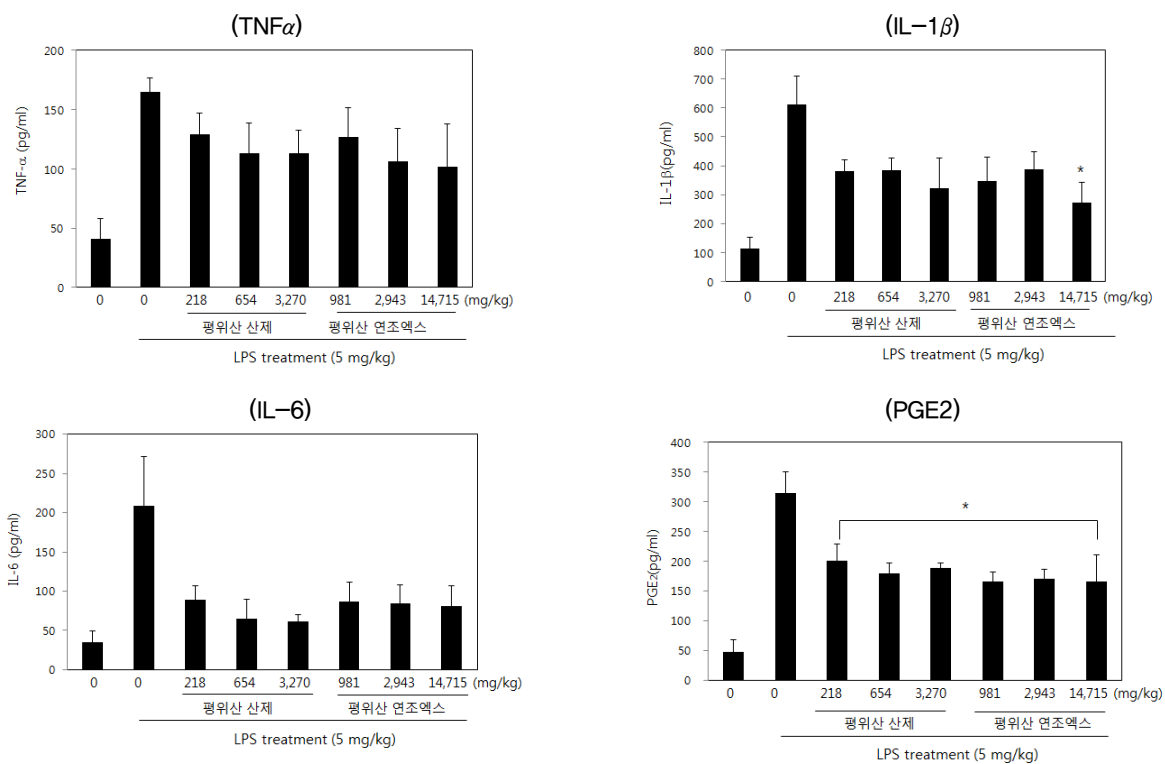
랫트에 에탄올성 염산용액을 경구투여 하면 에탄올 흡수과정에서 일어나는 산화적 스트레스와 염산 자극으로 점막이 손상되어 위염을 일으키며, 이러한 질환 모델은 알콜자극, H. pylori 등 ROS와 관련한 위염을 설명할 수 있는 모델이다⁴⁰⁾. 본 실험 모델은 에탄올성 ROS에 의한 세포사에 의한 것이며, 실험 방법에서 사전에 약물을 경구 투여 한 후 에탄올-염산 용액으로 자극하여 위조직 중 염증인자를 조사한 실험이므로 제제가 에탄올성 위자극으로부터 보호하는 효력을 확인해보고자 하였다. 실험 결과 평위산이 IL-6를 유의성 있게 감소시켰으므로 급성 위염에 대한 완화 효과를 확인할 수 있었다(Table 2 and Figure 2).

또한 평위산 혼합엑스산제와 혼합연조엑스의 위염 보호 효과를 비교해 보면 두 제형 간 결과 차이가 유의성 있게 크지 않았다(Table 2). 이러한 점으로 볼 때 서로 유사한 효력을 발휘할 것으로 예측되며, 실험 예를 더 늘린다면 효력의 동등성이 확실하게 나타날 것으로 예측된다.

Table 1. Effect of Pyeongwi-san on inflammatory cytokines in plasma of LPS-induced enteritis rat model.

제제 (mg/kg)	LPS (mg/kg)	TNF α (pg/ml)	IL-1 β (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	PGE2 (pg/ml)
Normal		41.01 \pm 17.01	112.48 \pm 40.00	34.52 \pm 14.30	47.67 \pm 20.23
-	5	164.43 \pm 11.87	610.27 \pm 98.75	236.75 \pm 63.25	313.65 \pm 36.94
Pyeongwi-san (P)	218	128.92 \pm 18.00	382.08 \pm 36.92	88.57 \pm 18.68	199.97 \pm 29.02*
	654	113.2 \pm 25.32	385.90 \pm 41.41	64.82 \pm 24.26	180.08 \pm 16.58*
	3,270	113.2 \pm 19.36	322.24 \pm 103.29	61.58 \pm 8.93	188.36 \pm 7.86*
Pyeongwi-san (Ex)	981	126.73 \pm 25.00	348.33 \pm 82.11	86.90 \pm 24.96	165.89 \pm 15.21*
	2,943	106.21 \pm 27.83	386.25 \pm 61.02	84.25 \pm 23.39	170.49 \pm 15.16*
	14,715	101.55 \pm 36.11	272.15 \pm 70.96*	80.62 \pm 26.81	165.02 \pm 46.17*

SD rats (male, 250 ~ 270 g) were administered orally with Pyeongwi-san (P) and Pyeongwi-san (Ex) respectively. After 1 hour, rats were injected intraperitoneally with LPS (5 mg/kg). After 5 Hours, blood was collected and inflammatory cytokine (TNF α , IL-1 β , IL-6, PGE2) in plasma were measured and compared. (mean \pm SD, n=5)



*P < 0.05

Figure 1. Effect of Pyeongwi-san on inflammatory cytokines in plasma of LPS-induced enteritis rat model. SD rats (male, 250 ~ 270 g) were administered orally with Pyeongwi-san(P) and Pyeongwi-san(Ex) respectively. After 1 hour, rats were injected intraperitoneally with LPS (5 mg/kg). After 5 Hours, blood was collected and inflammatory cytokine (TNFα, IL-1β, IL-6, PGE2) in plasma were measured and compared. (mean ± SD, n=5)

Table 2. Effect of Pyeongwi-san on inflammatory cytokines in plasma of acute gastritis rat model.

Pyeongwi-san (mg/kg)	EtOH+HCl (ml/rat)	TNFα (pg/ml)	P	IL-6 (pg/ml)	P
Normal		4602.35 ± 799.28		1901.59 ± 531.07	
-	0.4	6420.91 ± 1699.73		3034.32 ± 421.15	
Pyeongwi-san (P)	218	5334.56 ± 2090.70		2321.73 ± 321.83	
	654	5205.35 ± 1451.10		2336.02 ± 496.57	
	3,270	5419.49 ± 1350.38		1873.29 ± 226.12	
Pyeongwi-san (Ex)	981	5297.62 ± 1189.31	0.4863 ^{a)}	1909.12 ± 410.04	0.4559 ^{a)}
	2,943	5519.10 ± 1506.75	0.2600 ^{b)}	1737.22 ± 285.00	0.4077 ^{b)}
	14,715	5564.30 ± 1079.75	0.4311 ^{c)}	1696.02 ± 229.74	0.4046 ^{c)}

SD rats (male, 250 ~ 270 g) were administered orally with Pyeongwi-san(P) and Pyeongwi-san(Ex) respectively. After 30 minutes, rats were administered orally with 60% ethanol and 150mM HCl (400 μl). After 1 Hours, blood was collected and inflammatory cytokine (TNFα, IL-1β, IL-6, PGE2) in plasma were measured and compared. (mean ± SD, n=5)

a) Comparison between Pyeongwi-san(P)(218 mg/kg) treated group and Pyeongwi-san(Ex)(981 mg/kg) treated group.
 b) Comparison between Pyeongwi-san(P)(654 mg/kg) treated group and Pyeongwi-san(Ex)(2943 mg/kg) treated group.
 c) Comparison between Pyeongwi-san(P)(3270 mg/kg) treated group and Pyeongwi-san(Ex)(14715 mg/kg) treated group.

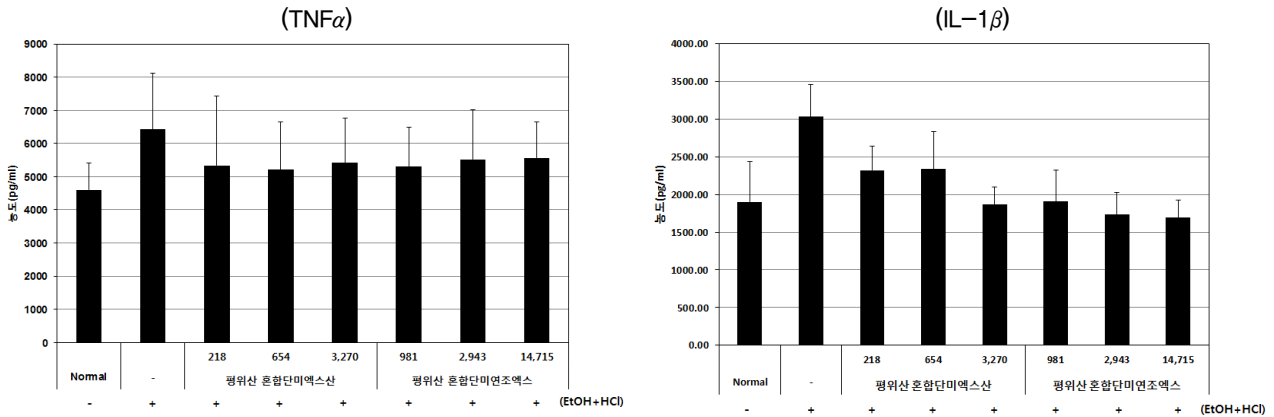


Figure 2. Effect of Pyeongwi-san on inflammatory cytokines in plasma of acute gastritis rat model. SD rats (male, 250 ~ 270g) were administered orally with Pyeongwi-san(P) and Pyeongwi-san(Ex) respectively. After 30 minutes, rats were administered orally with 60% ethanol and 150 mM HCl (400ul). After 1 Hours, blood was collected and inflammatory cytokine (TNFα, IL-1β, IL-6, PGE2) in plasma were measured and compared. (mean±SD, n=5)

IV. 고찰

평위산(平胃散)은 서론부에서 설명한 바와 같이 “동의보감(東醫寶鑑)”에서 비위(脾胃)에 습사(濕邪)가 울체(鬱滯)되어 음식을 먹고 싶은 생각이 없으며 온 몸이 무겁고 명치 밑이 트적지근하면서 헛배가 부르고 때로 구역질을 하며 트림이 나거나 신물이 올라오는 데 쓴다고 하였으며, 이 약은 결렬(決烈)하고 모산(耗散, 산을 줄이는 작용)하는 약으로 실제로는 보위(補胃)하는 약이 아니고, 다만 토기(土氣)의 탁한 증세를 씻어 주고 위(胃)를 편안히 해주는 것이므로 위기(胃氣)가 편안할 때에는 자주 먹지 말아야 한다고 하였다¹⁾. 따라서 이 약은 급체(急滯) 내지 위경련에 이용되는데, 위기가 편안해지면 더 이상 사용하지 말라는 점으로 보아 정상적인 상황에서 이 약의 사용은 오히려 소화를 감소시킬 수 있음을 암시하는 것으로 추측되는데, 이런 점들을 종합해 보면 예측되는 작용기전으로는 소화기 평활근 이완 및 산분비 억제에 관련 질환을 개선하지만, 정상 시에는 소화력을 감소시키는 작용이 예측되며, 이에 따른 상세한 작용기전과 관련 성분은 더욱 연구되어야 할 것으로 사료 된다⁴¹⁾.

평위산, 그리고 평위산 구성 한약재들을 대상으로 국내외 문헌 조사를 한 결과, 종합해 보았을 때 평위산은 소화기 평활근에 대해 무스카린수용체, 히스타민수용체, 도파민수용체, Ca-channel과 PGE2 억제제를 통해 이완시키고 산 분비를 억제해 진경, 진토 및 급성위염 등의 소화기 관련 질환을 개선하는 기전을 가지고 있음을 확인할 수 있었다^{3~5)}. 따라서 관련 기전을 확인할 수 있는 LPS성 소화기질환 모델과 급성 위염 모델, 그리고 아세틸콜린성 위산분비 모델을 활용해 평위산이 어떤 영향을 끼치는지, 그리고 제제에 따른 효력의 차이 여부를 확인하기 위해 다음과 같은 실험을 진행하였다.

LPS성 장염모델에서 평위산의 제제 비교효력실험을 진행

해본 결과, 평위산 산제와 평위산 연조엑스 모두 소화관 질환 관련 염증 인자인 TNFα, IL-1β, IL-6, PGE2를 모두 유의성 있게 감소시켰다. 특히 그중에서도 IL-6, PGE2가 정상군과 비교하였을 때 크게 감소되었다. 에탄올성 염산용액을 경구투여하는 급성 위염모델에서의 평위산의 제제 비교효력실험에서도 IL-6가 유의미하게 감소되는 것을 확인할 수 있었다. 소화관 질환 중 이러한 proinflammatory cytokine이 상승되는 원인으로는 미생물성 염증 외에도 역류성 식도염, 위염, 만성 위축성 위염 등 다양한 염증성 질환과 궤양성 질환이 있다⁴²⁾. 다만 질환의 원인에 따라 치료제의 선택은 다양할 수 있으나 이러한 소화관 질환에 평위산을 사용함으로써 염증개선에 도움이 될 수 있을 것으로 사료된다.

면역학적 관점에서 IL-6는 일반적으로 염증 상황에서 나타나는 전 염증성 사이토카인 중에 하나다. 소화기 염증 질환 중에서 일반적으로 크론병이나 염증성 장질환에서는 점막과 유층의 Th1세포와 Th17세포 위주의 염증 면역 반응이 나타난다. 장관이 손상된 병리적인 상황에서는 대식세포와 주변 조직 세포에서 IL-6가 분비되며⁴³⁾, IL-6는 도움 T 세포 분화 작용에도 관여를 하며 TGF-β와 함께 숫 CD4⁺ T 세포를 Th17 세포로 분화 시키는 작용을 한다⁴⁴⁾, Th17 세포는 IL-6와 TGF-β에 의해서 분화되지만, 또한 IL-23에 의해서 활성화 되며 IL-17을 분비해 다양한 세포로부터 케모카인과 다른 사이토카인의 생산을 유도시켜 호중구 등의 염증 면역세포를 해당 염증 부위로 끌어들이는 작용을 한다⁴⁵⁾.

이와 같이 IL-6 분비를 통해 유도된 Th17 세포는 만성적인 염증 면역 질환과 류머티스 관절염, 크론병과 같은 자가 면역 질환의 병리기전에 주요 역할을 한다. 평위산의 IL-6 분비를 감소시키는 작용이 Th17 세포를 억제시키는 작용을 하는지, 그리고 실제 만성적인 소화기의 염증질환과 자가 면역 질환 동물 실험 모델에서도 염증을 완화시키는 작용을 하는지에 대해

관련 인자인 IL-23과 Th17 세포를 확인하는 추가적인 연구가 필요하다. 뿐만 아니라 IL-6는 또한 소화기 암의 예후, 그리고 악화인자로서 작용할 수 있다는 연구 결과도 있기에⁴⁶⁾ 일반적인 소화기 염증 질환 뿐만 아니라 소화기 암에 있어서 평위산의 효능 또한 기대된다.

평위산 혼합단미엑스산 및 혼합단미연조엑스에 대하여 동일 투여량을 이용하여 소화기능 관련하여 비교효력실험을 실시한 결과 에탄올성 위염의 억제 및 LPS성 장염 개선효과에서 모두 유사한 효력을 발휘하였다. 실험 결과로 보면 평위산 혼합단미엑스산 및 혼합단미연조엑스 중 지표성분의 함량이 각각 상이하여 사람에 대한 혈중 이화학적 성분에 의한 동등성은 아직 분석 전이므로 추측하기 어렵다고 예상되지만, 원재료의 함량이 동일하여 비교효력실험을 실시한 결과, 동물실험에서 위산분비억제, 위염개선 및 LPS성 장염개선 효력이 동등하게 나타남으로써 두 제형간의 효력은 비교적 유사함을 확인할 수 있었다.

V. 결 론

평위산 혼합단미엑스산 및 혼합단미연조엑스의 위염 및 장염에서의 염증 완화 효과를 확인하는 실험을 수행한 결과 다음과 같은 결과를 얻을 수 있었다.

1. LPS투여 장염에 대한 비교효력실험 결과 평위산 혼합단미엑스산 및 혼합단미연조엑스 모두 혈장 내 TNF α , IL-1 β , IL-6, PGE2를 모두 감소시키는 경향성을 보였으며, 그 중 특히 IL-6와 PGE2를 유의성 있게 감소시켰다.
2. 급성 위염에 대한 비교효력실험 결과 평위산 혼합단미엑스산 및 혼합단미연조엑스 모두 혈장 내 IL-6를 유의하게 감소시키는 경향성을 보였다.
3. 두 제형을 환자가 복용하는 용량에 비례하도록 소화기 질환을 유도한 랫트에 투여하여 염증마커를 서로 비교한 결과 같은 사용량에서 두 제형간의 유의한 차이는 나타나지 않았다.

위의 결과를 볼 때 평위산은 H. pylori에 의한 위염과 전반적인 소화기질환을 설명해줄 수 있는 LPS성 장염 모델과 급성 위염모델에서 효과적으로 염증 사이토카인을 억제시켜 항염증 작용을 하는 것으로 확인할 수 있었으며 두 제형에 따른 차이도 나타나지 않았다. 본 실험을 급성 염증 모델에서의 평위산의 효과 및 항염증 기전만을 확인하였기 때문에 만성 소화기 염증 질환과 자가 면역 질환 모델에서의 추가적인 연구를 통해 다양한 소화기 면역 질환 치료제로서의 평위산의 활용 가능성을 확인해야 할 것이다.

Acknowledgement

This work was supported by a grant from Pharmacological Standardization Project of Traditional Korean Medicine by Ministry of Health and welfare (MOHW) and JeollaNamdo, Republic of Korea

References

1. Huh J, Donguibogam, 1: Internal External side, 3rd rev. ed, Seoul : Yeo Gangchulpansa, 2005 ; 336-7.
2. Hwang DH, Nephropathy bangyak happyeon, 2nd rev. ed, Seoul : Young Rimsa, 2011 ; 269-70.
3. Ha SY, Co-relation between questionnaire for pyongwisan and physical signals, Graduate School of Kyung Hee University, 2009 ; 67.
4. Park SH, A study on the effects of pyungweesan and compounding of medicine in pyungweesan on the movement of gastrointestinal smooth muscle, antichatharsis, and central nervous system, Graduate School of Kyung Hee University, 2000 ; 57.
5. Lee HI, Effets of administration pyung yoe san to the secreting cell in the gastric mucosa of the rat, Journal of korean oriental internal medicine, 1976 ; 1(1) : 20-4.
6. Satoh K, Nagai F, Kano I, Inhibition of H⁺,K⁺-ATPase by hinesol, a major component of so-jutsu, by interaction with enzyme in the E1 state, Biochem Pharmacol, 2000 ; 59(7) : 881-6.
7. Satoh K, Nagai F, Kano I, Interaction of beta-eudesmol with Na⁺,K⁽⁺⁾-ATPase: inhibition of K⁽⁺⁾-pNPPase activity, Biochem Pharmacol, 1992 ; 44(5) : 993-5.
8. Seo MJ, Regulatory mechanism of IL-6 production by β -eudesmol, a constituent of Pyungweesan, Graduate School of Wonkwang University, 2009 ; 68.
9. Moraes TM, Kushima H, Moleiro FC, Santos RC, Rocha LR, Marques MO, Vilegas W, Hiruma-Lima CA, Effects of limonene and essential oil from Citrus aurantium on gastric mucosa: role of prostaglandins and gastric mucus secretion, Chem Biol Interact, 2009 ; 180(3) : 499-505.
10. Moraes TM, Rozza AL, Kushima H, Pellizzon CH, Rocha LR, Hiruma-Lima CA, Healing actions of essential oils from Citrus aurantium and d-limonene in the gastric mucosa : the roles of VEGF, PCNA, and COX-2 in cell proliferation, J Med Food, 2013 ; 16(12) : 1162-7.

11. Rozza AL, Moraes Tde M, Kushima H, Tanimoto A, Marques MO, Bauab TM, Hiruma-Lima CA, Pellizzon CH. Gastroprotective mechanisms of Citrus lemon (Rutaceae) essential oil and its majority compounds limonene and β -pinene: involvement of heat-shock protein-70, vasoactive intestinal peptide, glutathione, sulfhydryl compounds, nitric oxide and prostaglandin E. *Chem Biol Interact.* 2011 ; 189 (1-2) : 82-9.
12. Bonamin F, Moraes TM, Dos Santos RC, Kushima H, Faria FM, Silva MA, Junior IV, Nogueira L, Bauab TM, Souza Brito AR, da Rocha LR, Hiruma-Lima CA. The effect of a minor constituent of essential oil from Citrus aurantium: the role of β -myrcene in preventing peptic ulcer disease. *Chem Biol Interact.* 2014 ; 212 : 11-9.
13. Sun J. D-Limonene: safety and clinical applications. *Altern Med Rev.* 2007 ; 12(3) : 259-64.
14. Lee KJ, Park GY, Park GH, Liu KH, Kim TW, Ham IH, Bu YM, Choi HY. The Effects of Magnoliae officinalis Cortex and Machili thunbergii Cortex on Small Intestinal Motility. *The Korea journal of herbology* 2011 ; 26(4) : 75-81.
15. Lee SR, Lee SI. Comparison of Pharmacological Effects of Magnoliae officinalis, Magnolia, and Machilus Barks. *Korean Journal of Pharmacognosy.* 1986 ; 17(3) : 199-205.
16. Lee BJ, Chung MH. Studies on the Efficacy of Machili Cortex in the Digestive System. *Korean Journal of Pharmacognosy.* 1994 ; 25(3) : 278-92.
17. Jeong SI, Kim YS, Lee MY, Kang JK, Lee S, Choi BK, Jung KY. Regulation of contractile activity by magnolol in the rat isolated gastrointestinal tracts. *Pharmacol Res.* 2009 ; 59(3) : 183-8.
18. Hong SA, Park CW, Cho HY, Lee CW. Studies on Alkaloid of Glycyrrhiza glabra L. IV. -Anti-ulcer Activity of Licorice Alkaloid Fraction. *Korean Journal of Pharmacology.* 1969 ; 5(2) : 149-52.
19. So YC, Lee SH, Choi JY, Shin EM, Kang SS, Jeong JS, Jeong CS. Antigastritic Effect of Carbenoxolone Disodium from Glycyrrhizae Radix. *Journal of toxicology and public health : an official journal of the Korean Society of Toxicology.* 2007 ; 23(2) : 165-72.
20. Chen G, Zhu L, Liu Y, Zhou Q, Chen H, Yang J. Isoliquiritigenin, a flavonoid from licorice, plays a dual role in regulating gastrointestinal motility in vitro and in vivo. *Phytotherapy research.* 2009 ; 23(4) : 498-506.
21. Kwak JS, Paek JE, Jeong SW, Kim JH, Kim JY, Kwon OR. Systematic review of the effect of dried ginger powder on improvement of nausea and vomiting associated with early pregnancy or motion sickness. *Journal of nutrition and health.* 2014 ; 47(1) : 45-50.
22. Kim SJ, Kim YG, Park KY. Inhibitory Effects of Ginger and Processed (Beopje) Ginger Extracts on HCl-ethanol Induced Gastritis in Rats. *Journal of the Korean society of food science and nutrition.* 2012 ; 41(11) : 1528-33.
23. Ernst E, Pittler MH. Efficacy of ginger for nausea and vomiting: a systematic review of randomized clinical trials. *Br J Anaesth.* 2000 ; 84(3) : 367-71.
24. Giacosa A, Morazzoni P, Bombardelli E, Riva A, Bianchi Porro G, Rondanelli M. Can nausea and vomiting be treated with ginger extract?. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015 ; 19(7) : 1291-6.
25. Saberi F, Sadat Z, Abedzadeh-Kalahroudi M, Taebi M. Effect of ginger on relieving nausea and vomiting in pregnancy: a randomized, placebo-controlled trial. *Nurs Midwifery Stud.* 2014 ; 3(1) : e11841.
26. Marx W, McCarthy AL, Ried K, Vitetta L, McKavanagh D, Thomson D, Sali A, Isenring L. Can ginger ameliorate chemotherapy-induced nausea? Protocol of a randomized double blind, placebo-controlled trial. *BMC Complement Altern Med.* 2014 ; 14 : 134.
27. Marx W, Ried K, McCarthy AL, Vitetta L, Sali A, McKavanagh D, Isenring E. Ginger-Mechanism of Action in Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting: A Review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017 ; 57(1) : 141-146.
28. Cha BC, Lee EH, Kwon JT. The Inhibitory Constituents from the Ginger on a Drug Metabolizing Enzyme CYP3A4. *YAKHAK HOEJI.* 2004 ; 48(5) : 266-71.
29. Jung HK, Jang BH, Kim YH, Park JY, Park SY, Nam MH, Choi MG. Health Care Costs of Digestive Diseases in Korea. *Korean J Gastroenterol.* 2011 ; 58(6) : 323-31.
30. National Health Insurance Service Health Insurance Policy Institute. 2013 Health Insurance Statistical Yearbook : 2014
31. Ramakrishna YG, Savithri K, Kist M, Devaraj SN. Aegle marmelos fruit extract attenuates Helicobacter pylori Lipopolysaccharide induced oxidative stress

- in Sprague Dawley rats. *BMC Complement Altern Med*. 2015 ; 15 : 375.
32. Bribi N, Algieri F, Rodriguez-Nogales A, Garrido-Mesa J, Vezza T, Maiza F, Utrilla MP, Rodriguez-Cabezas ME, Galvez J. Antinociceptive and Anti-Inflammatory Effects of Total Alkaloid Extract from *Fumaria capreolata*. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015 ; 2015 : 736895.
33. Liu Y, Yang L, Chen KL, Zhou B, Yan H, Zhou ZG, Li Y. Knockdown of GRP78 promotes apoptosis in pancreatic acinar cells and attenuates the severity of cerulein and LPS induced pancreatic inflammation. *PLoS One*. 2014 ; 9(3) : e92389.
34. Tsutsui H, Nishiguchi S. Importance of Kupffer cells in the development of acute liver injuries in mice. *Int J Mol Sci*. 2014 ; 15(5) : 7711-30.
35. Beynon AL, Brown MR, Wright R, Rees MI, Sheldon IM, Davies JS. Ghrelin inhibits LPS-induced release of IL-6 from mouse dopaminergic neurones. *J Neuroinflammation*. 2013 ; 10 : 40.
36. Kidd M, Gustafsson BI, Drozdov I, Modlin IM. IL1beta- and LPS-induced serotonin secretion is increased in EC cells derived from Crohn's disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2009 ; 21(4) : 439-50.
37. Laiakis EC, Hyduke DR, Fornace AJ. Comparison of mouse urinary metabolic profiles after exposure to the inflammatory stressors γ radiation and lipopolysaccharide. *Radiat Res*. 2012 ; 177(2) : 187-99.
38. Hermann GE, Tovar CA, Rogers RC. LPS-induced suppression of gastric motility relieved by TNFR:Fc construct in dorsal vagal complex. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002 ; 283(3) : G634-9.
39. Lee JA, Ha HK, Jung DY, Lee HY, Lee JK, Huang DS, Shin HK. Comparative Study of 25 Herbal Formulas on Anti-Inflammatory Effect. *The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology*. 2010 ; 23(3) : 101-111.
40. Bujanda L. The effects of alcohol consumption upon the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol*. 2000 ; 95(12) : 3374-82.
41. National Institute of Food and Drug Safety Evaluation. *The Korean Herbal Pharmacopoeia* : 2017 : 1252.
42. Stallmach A, Strober W, MacDonald TT, Lochs H, Zeitz M. Induction and modulation of gastrointestinal inflammation. *Immunol Today*. 1998 ; 19(10) : 438-41.
43. Atreya R, Neurath MF. Involvement of IL-6 in the pathogenesis of inflammatory bowel disease and colon cancer. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2005 ; 28(3) : 187-96.
44. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014 ; 6(10) : 3.
45. Cho MR. Targeting Interleukin-17 and Th17 in Immune Inflammatory Diseases. *Hanyang Med Rev*. 2013 ; 33 : 17-26.
46. Ashizawa T, Okada R, Suzuki Y, Takagi M, Yamazaki T, Sumi T, Aoki T, Ohnuma S, Aoki T. Clinical significance of interleukin-6 (IL-6) in the spread of gastric cancer: role of IL-6 as a prognostic factor. *Gastric cancer*. 2005 ; 8(2) : 124-31.