

Taheebo 분획물의 위염 및 위궤양에 대한 효과

정춘식* · 정기화

덕성여자대학교 약학대학

Antigastritic and Antiulcer Actions of the Fraction of Taheebo

Choon Sik JEONG* and Ki Hwa JUNG

College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul 132-714

(Received August 19, 1997; accepted November 5, 1997)

Abstract - In a preliminary screening of plant extracts for the antigastritic and antiulcer actions in rats, the methanol extracts of Taheebo showed positive activity in HCl · ethanol-induced gastric lesion. Among the systematic fractions of hexane, chloroform, butanol and water, the most potent H₂O fraction reduced significantly HCl · ethanol-induced gastric lesion at the oral dose of 300 mg/kg. In pylorus ligated rats, chloroform and butanol fraction showed decreases in the volume of gastric secretion and acid output, of which effects were stronger in chloroform fraction. Further assays with hexane, butanol and H₂O fraction disclosed that it significantly suppressed the aspirin-induced ulcer. The butanol fraction reduced significantly acetic acid induced ulcer at the dose of 400 mg/kg. The butanol and H₂O fraction reduced the malondialdehyde level in HCl · ethanol-induced gastric lesion. In pylorus ligated rats, chloroform and butanol fraction reduced the malondialdehyde level and in aspirin-induced ulcer, chloroform fraction reduced that level. These results might suggest that the butanol and H₂O fraction of Taheebo had inhibitory action in gastric lesion and ulceration through inhibition of gastric acid secretion and the decrease malondialdehyde level.

Keywords □ Taheebo, Butanol fraction, Gastric ulcer, Gastritis, Gastric secretion, Aspirin-induced ulcer, Malondialdehyde level

위염 및 위궤양은 세계적으로 발생 빈도가 높은 질환 중의 하나로 위산에 의한 위장관 점막의 소화로 궤양이 형성된 상태를 말한다. 발생 원인은 정확히 밝혀지지 않았으며 대체로 위산, pepsin, 미주 신경의 자극, 가스트린의 분비 및 위벽세포의 증가 등의 공격 인자의 증가나 중탄산 분자, 점막 생성력, 점액 생산 및 prostaglandin 등의 방어 인자의 약화 또는 세균에 의한 감염에 의해 발생하는 것으로 알려져 있으며 치료약 개발을 위한 끊임없는 연구가 이루어져 왔다(Kawagoe 등, 1988; Lind 등, 1983; Kitagawa 등, 1977; Allen과 Garner, 1980)

Taheebo(*Tabebuia avellanae*)는 브라질 아마존강 일대에 서 자라고 그 수피는 하제, 이뇨제 및 수렴제로써 사용되고 있으며 항생, 항종양, 항암, 소염진통, 적혈구 생산 촉진, 혈당 강하 및 강심작용이 있다(Awang, 1988; Deleaveau와 Vidal-Tessier, 1989; Guiraud 등, 1994; Mowrey, 1996; 정춘식과 정기화, 1996).

본 실험실에서는 수종의 생약(노두, 생강, 느릅, 두릅, propolis 및 정향 등)의 추출물에 대하여 항위염 및 항궤양 효능에 관한 검색을 실시해 왔으며 이와 같은 실험의 일환으로 Taheebo의 methanol 추출물에 대한 검색을 실시한 결과 항위염 및 항궤양작용을 확인한 후 강력한 항위염 및 항궤양작용이 기대되는 Taheebo 추출물의 효과와 기전을 밝히고 항위염 및 항궤양작용이 기대되는 유효 성분을 분리하여 의약품 개발로 연결시키고자 한다.

본 실험은 Taheebo의 methanol 추출물을 hexane, chloroform 및 butanol로 계통적으로 분획하여 이들의 분획 및 잔사인 물분획에 대한 실험을 실시하였다.

공격 인자 억제약으로서의 효능을 확인하기 위해 HCl · ethanol 유발 위손상 및 4시간의 유문결찰에 의한 위액분비량, pH와 산분비량에 미치는 영향과 acetic acid, aspirin에 의한 위궤양 정도를 관찰하였다. 또한 위염 및 위궤양에 대한 기전을 규명하기 위하여 위를 적출한 후 TBA법을 이용하여 지질과산화물함량을 측정하여 그 유효성을 확인하였다.

* To whom correspondence should be addressed.

실험재료 및 방법

재료

본 실험에 사용한 Taheebo는 브라질의 Epido Modas사로부터 공급받아 사용하였다.

시약 및 기기

실험에 사용한 시약으로서 aspirin은 Sigma chemical Co., cimetidine은 중외제약의 에취-투 앰플, acetic acid, 기타 시약 및 추출 용매는 시판 1급을 사용하였으며 용액의 제조는 증류수를 사용하였다.

기기로서 손상 및 궤양의 측정에 쓰인 현미경은 Kyowa Tokyo의 No. 870518을 사용하였으며 pH는 HANNA instrument 8520의 electrode pH meter를 사용하였고 UV/visible spectrophotometer는 Hewlett packard HP 8452 spectrophotometer를, 원심분리기기는 Du pont Instrument의 Sorvall RT 6000 및 tissue theoror는 biospec product, Model 985-370을 사용하였다.

실험동물

Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐를 $21 \pm 2^\circ\text{C}$ 에서 2주 이상 사육하여 적응시킨 후 실험에 사용하였고, 따로 언급이 없는 한 고형 사료(삼양 사료) 및 물을 충분히 공급하였다.

Taheebo의 추출, 분획 및 검체 조제

Taheebo를 methanol로 환류장치를 한 용기에서 5시간 4회 수욕상에서 추출한 후 여과하고 여액을 감압농축하였다. 추출물의 분획은 대상엑스를 소량의 methanol로 녹여서 hexane, chloroform 및 butanol로 계통적으로 분획하고 각 분획층을 감압 농축하여 건조시켰다. 각 분획층의 용량은 yield에 따라 결정하였으며 검체는 2% Tween 80에 녹여 동물에 투여하였다.

HCl·ethanol액에 의한 위손상

체중 200 g 내외의 수컷 흰쥐 6마리를 1군으로 하여 24시간 이상 절식한 후 Mizui 등(1983)의 방법으로 실험하였다. 즉 검체를 경구투여하고 30분 후에 HCl·ethanol(60% ethanol에 150 mM HCl을 함유) 1 ml를 경구투여하고, 절식 절수하에서 1시간 방치 후 ether로 치사시켜 위를 적출하여 유문부를 결찰하고 위내에 2% formalin용액 10 ml를 넣고 formalin용액에 10분간 담구어 고정하고 대만부를 따라 절개하여 발생된 손상길이(mm)를 현미경($\times 10$)하에서 측정하였다.

위액분비량, pH 및 산분비량 측정

체중 200 g 내외의 수컷 흰쥐 6마리를 1군으로 하여 24시간 이상 절식시킨 후 유문결찰하고 위액분비량을 Shay (Shay 등, 1945)의 방법으로 측정하였다. 즉 흰쥐를 ether 마취하여 개복하고 위의 유문부를 결찰하고 4시간 후에 치사시켜 위를 적출하여 위액을 채취하였고 위액을 3,000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 위액량, pH 및 산분비량을 측

정하였다. 산도는 0.1 N NaOH로 phenol red를 지시약으로 하여 적정했으며 pH를 측정하였다.

Aspirin유발 위궤양

체중 약 200 g 내외의 수컷 흰쥐를 24시간 절식시킨 뒤 Okabe 등(1974)의 방법에 따라 실험하였다. 즉, 절식시킨 쥐를 ether 마취하에 유문부를 결찰하고 즉시 검체를 십이지장에 주사하였다. 마취가 깨어나려고 할 때, aspirin 150 mg/kg을 경구투여하고 7시간 후에 ether로 희생시킨 후 위를 적출하여 선위부에 발생된 위궤양의 길이(mm)를 산출하였다.

초산궤양실험

체중 약 200 g 내외의 수컷 흰쥐 8마리를 1군으로 하여 절식시킨 후 Takagi 등(1969)의 방법을 개량하여 실험하였다. 즉 ether 마취하에 개복하여 위를 노출시킨 후 20 μl 의 20% 초산을 전위벽의 선위부에서 subserosal layer안으로 주입한 후 봉합하였다. 감염을 막기 위해 ampicillin을 3일간 50 mg/kg/day를 경구투여하였다. 수술 후 4일째 되는 날부터 11일 동안 1일 1회 검체를 경구투여하였다. 수술 15일째 되는 날 ether로 치사시켜 위를 적출한 후 2% formalin으로 10분간 고정한 후 선위부에 생성된 위궤양 부위의 면적(mm^2)을 측정하여 궤양지수로 하였다.

지질과산화물 측정

위조직의 지질과산화물은 Uchiyama 등의 방법(Uchiyama와 Mihara, 1979)에 따라 시행하였다. 위조직 균질액 0.5 ml에 1% H_3PO_4 와 0.67% TBA시약을 가하고 95°C 에서 45분간 수욕상에서 가열한 후 실온까지 냉각하고 butanol 4 ml를 가해서 진탕추출한 후 10분간 원심분리하여 butanol층을 취해 535 nm와 520 nm에서 흡광도를 측정하였다. 표준액으로는 1,1,3,3-tetraethoxypropane을 사용하여 검체에서의 malondialdehyde(MDA) 생성량을 계산하고 이를 nmol/mg protein으로 나타내었다.

위궤양 및 위염의 억제율 계산

여러가지 실험 방법에 의해 위염 및 위궤양을 유발시켰을 때 실험약물에 의한 위염 및 위궤양의 억제 작용은 다음과 같이 그 지수 또는 면적의 억제율(%)로 나타내었다.

억제율(%) =

$$\frac{\text{대조군의 지수(면적)} - \text{약물군의 지수(면적)}}{\text{대조군의 지수(면적)}} \times 100$$

통계처리

모든 실험 결과는 평균치와 표준오차를 계산하였고, 대조군과 실험군간의 차이는 Student's *t*-test를 사용하여 *p*값이 5% 미만일 때 통계적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

실험결과

HCl·ethanol 위손상에 대한 작용

Table I. The effect of methanol extract of Taheebo on HCl · ethanol-induced gastric lesion in rats

Group	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i>)	No. of animal	Lesion length (mm, M±S.E.)	Inhibition (%)
Control	-	6	42.0±10.0	-
Taheebo	500	6	3.0±0.5*	92.9

*Significantly different from the control group ($p<0.001$).

흰쥐에 Taheebo의 methanol 추출물을 경구투여하여 HCl · ethanol 위손상에 대한 방어 작용 실험의 결과는 Table I과 같다. Table I에서 methanol 추출물 500 mg/kg을 경구투여하였을 때에는 위손상지수를 92.9% 감소시켜 유의성있는 억제 효과를 나타내었다. Table I의 결과를 토대로 시료를 계통분획한 후 각 분획물을 흰쥐에 경구투여한 경우 HCl · ethanol 위손상에 대한 방어 작용 실험 결과는 Table II와 같다. Hexane, BuOH 및 H₂O 분획투여군에서 각각 84.1, 78.3 및 89.4%($p<0.05$)의 위손상 억제 작용을 나타내었다. 이는 cimetidine 150 mg/kg을 경구투여한 것보다 효과가 좋음을 나타내었다.

위액분비량, pH, 산도 및 산분비량 측정

24시간 절식시킨 흰쥐를 유문결찰한 후 hexane, chloroform, butanol 및 H₂O 분획물을 각각 100, 300, 400 및 300 mg/kg을 투여한 뒤 4시간 동안 축적된 위액으로부터 위액 분비량, pH, 산도 및 4시간 동안 생성된 위액의 총산량을

Table II. The effect of fraction of extract of Taheebo on HCl · ethanol-induced gastric lesion in rats

Treatment	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i>)	No. of animals	Lesion length (mm, M±S.E.)	Inhibition (%)
Control	-	6	69.0± 8.7	-
Hexane fr.	100	6	11.0± 6.6*	84.1
CHCl ₃ fr.	300	6	16.3±11.7	76.4
BuOH fr.	400	6	15.0± 4.3*	78.3
H ₂ O fr.	300	6	7.3± 5.5*	89.4
Cimetidine	150	6	58.0± 2.7	15.9

*Significantly different from the control group ($p<0.05$).**Table III.** The effect of fractions of extract of Taheebo on gastric secretion in pylorus-ligated rats

Treatment	Dose (mg/kg, <i>i.d.</i>)	No. of animals	pH	Volume (ml/4 hrs, M±S.E.)	Acid output (μ Eq/4 hrs, M±S.E.)
Control	-	6	1.07±0.02	5.3±0.3	591.9± 66.3
Hexane fr.	100	6	1.15±0.05	6.0±0.7	611.0± 98.0
CHCl ₃ fr.	300	6	2.82±0.55*	2.8±0.6	173.0± 76.9**
BuOH fr.	400	6	1.23±0.22	4.4±0.5	408.9± 38.7*
H ₂ O fr.	300	6	1.47±0.23	5.9±0.8	536.6±110.4
Cimetidine	150	6	5.24±1.10**	1.7±0.9**	78.6± 60.6***

*Significantly different from the control group ($p<0.05$)**Significantly different from the control group ($p<0.01$)***Significantly different from the control group ($p<0.001$)

측정하였으며 그 결과는 Table III과 같다.

각 분획물을 경구투여하였을 때 CHCl₃ 분획투여군에서 pH가 유의적으로 증가하였으며 산분비량이 유의적으로 감소되었다. 대조약물인 cimetidine 투여시에는 pH에서 유의성있는 증가를 나타내었으며 위액분비량 및 산분비량에서 유의성있는 억제를 나타내었다.

Aspirin에 의한 위궤양에 대한 작용

Aspirin 유발 궤양에 대하여 실험한 결과를 Table IV에 표시하였다.

Hexane, CHCl₃, BuOH 및 H₂O 분획투여군에서 각각 88.5($p<0.01$), 82.2($p<0.05$), 74.6($p<0.01$) 및 56.5%($p<0.01$)의 억제효과를 나타내었으며 대조약물인 cimetidine의 투여에서 85.5%의 억제 효과를 나타내었으며 모두 대조군에 비하여 유의성있는 억제이었다.

초산에 의한 위궤양에 대한 효과

초산에 의한 위궤양에 대한 결과는 Table V에 표시하였다. 20% acetic acid 투여군의 궤양지수가 6.0인데 반해 BuOH 분획투여군에서 궤양지수가 0.9로 유의성있는 치유 효과를 나타내었다.

지질과산화물 함량

위조직에서의 MDA 생성량을 측정한 결과는 HCl · ethanol 위손상에 대한 각실험군의 위조직을 시료로 MDA 함량을 측정한 결과 BuOH 및 H₂O 분획물을 투여한 군에

Table IV. The effect of fraction of extract of Taheebo on aspirin-induced gastric lesion in rats

Treatment	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i>)	No. of animals	Lesion length (mm, M±S.E.)	Inhibition (%)
Control	-	6	39.3±5.3	-
Hexane fr.	100	6	4.5±3.2**	88.5
CHCl ₃ fr.	300	6	7.0±5.5*	82.2
BuOH fr.	400	6	10.0±2.0**	74.6
H ₂ O fr.	300	6	5.3±2.9**	86.5
Cimetidine	150	6	5.7±1.3**	85.5

*Significantly different from the control group ($p<0.05$)**Significantly different from the control group ($p<0.01$).

Table V. Effects of fractions of extract of Taheebo on acetic acid-induced ulcer in rats

Treatment	Dose (mg/kg, i.d.)	No. of animals	Ulcer index (mm ² , M±S.E.)
20% acetic acid	20 μ l	8	6.0±1.4
CHCl ₃ fr.	300	6	4.6±6.5
BuOH fr.	400	6	0.9±0.1*

*Significantly different from the control group (p<0.001).

Table VI. The malondialdehyde level of fractions of extract of Taheebo on HCl · ethanol induced gastric lesion in rats

Treatment	Dose (mg/kg, i.d.)	No. of animals	Malondialdehyde (μ g tyrosine/ml, M±S.E.)
Control	-	6	1.51±0.28
Hexane fr.	100	6	1.12±0.14
CHCl ₃ fr.	300	6	1.48±0.35
BuOH fr.	400	6	0.65±0.02*
H ₂ O fr.	300	6	0.52±0.10*
Cimetidine	150	6	0.04±0.03**

*Significantly different from the control group (p<0.05)

**Significantly different from the control group (p<0.01).

Table VII. The malondialdehyde level of fractions of extract of Taheebo on gastric secretion in pylorus-ligated rats

Treatment	Dose (mg/kg, i.d.)	No. of animals	Malondialdehyde (nmol/mg protein, M±S.E.)
Control	-	6	0.47±0.09
Hexane fr.	100	6	0.28±0.03
CHCl ₃ fr.	300	6	0.20±0.04*
BuOH fr.	400	6	0.16±0.04**
H ₂ O fr.	300	6	0.25±0.05
Cimetidine	150	6	0.19±0.04*

*Significantly different from the control group (p<0.05)

**Significantly different from the control group (p<0.01).

서 유의성있는 억제 효과를 나타내었으며(Table VI), 위액 분비량에 대한 실험에서는 CHCl₃ 및 BuOH 분획투여군에서 유의성있는 억제 효과를 나타내었다(Table VII). 또한 aspirin으로 인한 위궤양 실험에서는 CHCl₃ 분획투여군에서 유의성있는 억제 효과를 나타내었다(Table VIII).

고 찰

Taheebo의 methanol 추출물은 HCl · ethanol 위손상에서 억제 효과를 보였다. 이를 다시 hexane, chloroform, butanol 및 물층으로 계통분획하여 각 층을 HCl · ethanol 위손상 모델에 적용시켜 실험한 바 H₂O 분획물, hexane 분획물 및 BuOH 분획물에서 억제 효과를 보였다. 또한 CHCl₃ 분획물이 위액분비량을 감소시켰고 aspirin 유발 위궤양 실험에서 hexane 및 H₂O 분획물이 유효한 억제 작용을 보였

Table VIII. The malondialdehyde level of fractions of extract of Taheebo on aspirin-induced ulcer in rats

Treatment	Dose (mg/kg, i.d.)	No. of animals	Malondialdehyde (nmol/mg protein, M±S.E.)
Control	-	6	0.65±0.06
Hexane fr.	100	6	0.49±0.10
CHCl ₃ fr.	300	6	0.14±0.01*
BuOH fr.	400	6	0.49±0.13
H ₂ O fr.	300	6	0.77±0.31
Cimetidine	150	6	0.17±0.02*

*Significantly different from the control group (p<0.001).

다. 모델에 따른 실험 결과의 차이는 작용기전의 차이에 기인한 것으로 보인다.

Okabe 등(1974)은 유문결찰에 의해 4시간 축적된 흰쥐의 위액을 이용하여 실험하였을 때 위액분비량은 4~8 ml, 산도는 50~140 Eq/hr를 갖는다고 보고하고 있으며 본 실험의 대조군과 비교시 비슷한 결과를 갖는 것으로 나타났다.

Ohno 등(1985)과 Robinson 등(Robinson과 Griffin, 1989)은 aspirin같은 비스테로이드성 진통소염제는 prostaglandin의 생합성을 억제하여 과량의 축적된 위액으로 인하여, 산 및 pepsin이 증가되어 위 점막을 파괴하거나 산의 역확산(back diffusion)을 증가시켜 위의 mucosal barrier를 파괴시키거나 위점막 미세혈관의 울혈 그리고 혈관 투과성을 증가시킴으로써 위손상을 일으킨다고 보고하고 있다. 또한 화학 물질 등이 간세포의 소포체에서 대사되어 neutrophil과 macrophage의 축적으로 지질과산화물을 포함한 간세포의 손상을 일으키며 또 지질과산화물이 생체막에 구조적인 변화를 일으키며 내부의 효소계가 파괴됨으로써 혈액 및 조직내 과산화지질함량이 증가하게 된다는 연구 결과에 근거하여(Johansson과 Ingelman-Sunberg, 1985) 지질과산화물을 thiobarbituric acid법을 이용하여 측정된 결과 유의성있는 감소를 보였다. 이는 독성 물질에 의해 노출된 동물실험에서는 지질과산화반응이 촉진된다는 연구와 비교해 볼 때 본 연구에서는 유의성있는 감소를 보였으므로 oxygen free radicals 과다 생성으로 인한 조직 손상을 방어한 것이라고 사료된다.

이 결과 Taheebo의 항위염 및 위궤양 효과는 위액분비량 및 산분비량의 감소에 의한 것이며 또한 지질과산화의 MDA 함량을 감소시킴으로서 조직에 대한 위손상을 방지함을 알 수 있었다. 즉 Taheebo의 BuOH 분획물이 흰쥐의 실험적 위손상과 위궤양 모델에 있어서 유효성이 인정되며 이 작용 기전의 일부로서 MDA함량의 감소가 되는 것으로 확인된다.

또한 초산에 의한 만성 위궤양에서 Taheebo의 BuOH 분획물이 유의성있는 치료 효과를 나타내어서 만성 궤양에서의 효과가 있음을 알 수 있었다. Uchida 등(1989)은 초산 궤

양에 대한 자연 치료 효과와 PGE의 생성에 관한 연구를 통해 초산 궤양의 치료 효과를 PGE₂의 증가에 의한 효과라고 보고하였다.

이상의 결과로서 Taheebo 추출물의 CHCl₃ 분획물과 BuOH 분획물은 위내 acid output과 위액량을 저하시키고 ulcer index와 궤양의 크기를 감소시켰으므로 위염과 위궤양의 치료에 유효한 성분이 함유되어 있을 것으로 추정된다. 이러한 효과는 Taheebo의 free radical제거 및 위액분비량의 감소에 기인한 것이라 생각되며 Taheebo 중의 유효성 성분분리화 관련된 약리기전에 대한 연구를 진행중에 있다.

항위염 및 항위궤양작용을 보다 확실하게 하기 위해서는 Taheebo의 antisecretory작용에 관여하는 기전에 관한 연구가 추가되어야 할 것으로 보이며 또한 Taheebo가 위점막을 보호하는 cytoprotection한 성질을 여러 가지 측면에서 연구해 보는 것이 바람직하다고 생각된다. 따라서 Taheebo의 효과있는 분획물은 항위염 및 항위궤양물질로서의 개발을 목표로 하여 순수 물질을 분리할 가치가 있다고 생각한다.

참고문헌

- Allen, A. and Grner, A. (1980). Mucus and biocarbonate secretion in the stomach and their possible role in mucosal protection. *Gut* **21**, 249-262.
- Awang, D. V. (1988). Commercial Taheebo lacks active ingredient. *Canadian Pharmaceutical J.* **121**, 323-324.
- Delaveau, P and Vidal-Tessier, A. M.(1989). Biologically active substances from tropical woods. *Bull. Soc. Bot. Fr. Act. Bot.* **134**, 25-36.
- Guiraud, P., Strimn, R., Campos-Takaki, G. M. Seile-Murandei, F and De Buochbery, M. S. (1994). Comparison of antibacterial and antifungal activities of lapachol and batlapachone. *Planta Medica* **60**, 373-374.
- Johansson, I. and Ingelman-Sundberg, M. (1985). Carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation dependent on and ethanol-inducible form of rabbit liver microsomal cytochrome P-450. *FEBS Letters.* **183**, 265-269.
- Kawagoe, G. I., Sunagane, N., Urono, T. and Kubota, K. (1988). Effect of sucrose or Tris substitution for Na⁺ on response to D 600, papaverine and KCN in the Na⁺-depolarized Taenia Coli of guinea pigs. *Jap. J. Pharmacol.* **6**, 341-347.
- Kitagawa, H., Fujiwara, M. and Osumi, Y. I. (1979). Effect of water-immersion stress on gastric secretion and mucosal blood flow in rats. *Gastroenterology* **77**, 298-302.
- Lind, T., Cederberh, C., Ekenved, G., Haglund, Y. and Olbe, L. (1983). Effect of omeprazole-a gastric proton pump inhibitory-on pentagastrin stimulated acid secretion in man. *Gut* **2**, 270-276.
- Mizui, T. and Doteuchi, M. (1983). Effect of polyamines on acidified ethanol-induced gastric lesion in rats. *Jpn. J. Pharmacol.* **33**, 939-945.
- Mowrey, D. (1996). Bolster your cold-and-flu defenses with immune-boosting tonic herbs. *Better Nutrition* **58**, 50.
- Ohno, T., Ohtsuki, H. and Okabe, S. (1985). Effects of 16, 16-Dimethyl prostaglandin E₂ on ethanol- and aspirin-induced gastric damage in the rat. *Gastroenterol.* **88**, 353-361.
- Okabe, S., Takeuchi, K., Nakamura, K. and Takagi, K. (1974). Pathogenesis of gastric lesions induced by aspirin in the pylorus-ligated rat. *Jpn. J. Pharmacol.* **24**, 363-371.
- Robinson, M. G. and Griffin, J. W. (1989). *Dig. Dis. Sci.* **34**, 424.
- Shay, H., Komarov, S. A., Fels, S. S., Merance, D., Gruenstein, M. and Siple, H. (1945). A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rats. *Gastroenterol.* **5**, 43-61.
- Takagi, K., Okabe, S. and Saziki, R. (1969). A new method for production of chronic gastric ulcer in rats and the effects of several drugs on its healing. *Jap. J. Pharmacol.* **199**, 418-426.
- Uchida, M., Kawano, O., Misaki, N. and Irino, O. (1989). Healing process of acetic acid-induced gastric ulcer and gastric mucosal prostaglandin E generation level in rats. *Jap. J. Pharmacol.* **50**, 366.
- Uchiyama M. and Mihara, M. (1978). *Anal. Biochem* **86**, 271-278.
- 정춘식, 정기화.(1996). Streptozotocin 유발 당뇨 흰쥐에서 *Ta-bebuia avellandae*의 항당뇨 효과. *응용약물학회지* **4**, 437-442.