

# 丹蔘補血湯이 Stress로誘發된 白丹蔘補血湯이 Stress로誘發된 白鼠 胃腸管의 組織損傷에 미치는 影響

孔鉉植·柳逢夏·朴東源·柳基遠

경희대학교 한의과대학 비계내과학교실

## Effects of Dansambohyultang on the Gastrointestinal Mucosa of Rats Stressed by Heating, Immobilization and Starvation

Hyun-sig Kong, O.M.D., Bong-ha Ryu, O.M.D., Ph.D.,  
Dong-won Park, O.M.D., Ph.D., Ki-won Ryu, O.M.D. Ph.D.

Department of Oriental Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

**Objectives :** This is the experimental paper to study the curative and preventive effects of Dansambohyultang,

**Methods :** Oriental herb medicine for gastro-intestinal disease caused by stress, on the rats put under the stress through starvation, heating and immobilization, the author used four different group; the normal group, which was not put under stress and well fed, and the control group, to which the drug was not administered and put under the stress through starvation, heating and immobilization, the Sample I, to which the drug was administered before they were put under stress, the Sample II, to which the drug was administered after they were put under stress.

**Results :** When a Masson's trichrome stain method was applied to the control group, a small size of ulcer was found in the fundus and the pylorus, and atrophy was observed in the neck region of mucous membrane. When the drug was administered to the Sample I and the Sample II, the former recovered from the ulcer and atrophy to almost normal and showed better results than the latter. When a Masson's trichrome stain method was applied to the control group, atrophy of mucous membrane was found all over the intestines. When the drug was administered to the Sample I and the Sample II, the curative and recovered effects was seen in both, but the former showed better results than the latter. After application of Mayer's hematoxylin stain method, the observation of numerical changes of goblet cells in the small intestines showed the most significant decrease in the control group. In the Sample I, the number of the cells in the duodenum, the jejunum and the ileum returned to an almost normal level. In the Sample II, a slight increase was observed only in the ileum. After application of Mayer's hematoxylin stain method, the observation of numerical changes of goblet cell in the large intestines showed a significant decreased in the control group. Both the Sample I and the Sample II showed an increase in the number of goblet cells in comparison with the control group. When a serotonin-immunoreaction test was applied, the control group showed a general decrease in the number of gastro-entero-endocrine cells. The Sample I showed the effect in all over gastro-intestinal tract as compared with control group and the Sample II showed the effect in all over gastro-intestinal tract except the duodenum and the former showed better results than the latter.

**Conclusion :** According to the above results, the regions which are most sensitive to stress were observed to the ileum and the colon. It was concluded that Dansambohyultang has a remedial value particularly on the abnormalities caused by stress in all over gastro-intestinal tract and it was found to be more effective in the Sample I than in the Sample II. Judging from the fact that the Sample I showed better results than the Sample II, Dansambohyultang can be said to have a preventive effect more than a curative effect on gastro-intestinal tract disease.

**Key Word :** Dansambohyultang, Stress, Heating, Immobilization, Starvation

### I. 緒 論

胃腸管損傷의 原因으로는 담배, 술, 커피와 같은 刺戟性 飲食, 藥物, 遺傳的 素因, 精神的인 stress 등 多樣하며<sup>6,9)</sup>, 이중 stress는 寒冷, 暑熱, 外傷, 細菌, 藥物, 火

傷, 騒音 등의 物理化學的 刺戟에 의하여 일어나기도 하지만 試驗이나 手術 등의 精神的 緊張이나 感情的 葛藤 등에 의해서도 일어난다<sup>1,2,18)</sup>. 身體에 加해지는 內的, 外的 stress는 中樞神經系 및 自律神經系에 影響을 미쳐 거의 모든 身

體疾患으로 나타나며, 그중 胃腸의 分泌機能, 運動機能 및 血管 分布狀態 등을 變化시켜 消化器系疾患으로 많이 나타나는 것으로 알려져 있다<sup>1,14,18,20,37,40,50,52,60)</sup>.

韓醫學에서는 天人相應思想說에 따라 人體는 自然環境에 適應하여 生命現象을 發揮한다고 認識하였으며, 또한 人體는 精神과 肉體사이에 不可分의 相

互作用을 통해 圓滑한 生理機能을 維持한다고 보았다<sup>3,31)</sup>. 이에 따라 外部環境의 變化인 六氣를 人體에 對한 外在의 刺戟要因으로, 精神的 生體反應인 七情을 內在의 刺戟要因으로 보았으며, 이들 刺戟要因이 偏向되거나 過極해지면 五臟의 機能에도 影響을 주어 圓滿한 生理機能을 損傷시켜 病的 要因을 提供하게 되고<sup>3,4,17,18)</sup>, 나아가 脾胃에 影響을 미쳐 脾胃病의 重要한 發病要因이 된다고 하였다<sup>10,40)</sup>.

近來에 와서 胃腸管 疾患에 對한 많은 實驗的 報告가 있어 왔다<sup>21,39,46,48,49,51,55,56,62,63,69,71)</sup>. 그러나 stress로 誘發된 胃, 小腸, 大腸의 形態學的 및 組織學的인 實驗的 研究는 거의 없었으나, 近來에 卞<sup>43)</sup>, 朴<sup>41)</sup> 등에 의하여 報告된 바 있었다. stress로 誘發된 胃腸疾患에 많이 活用되는 丹蔘補血湯은 嚴<sup>73)</sup>의 歸脾湯을 土臺로 하여 止痛, 制酸, 補血, 安神, 消食 등의 效能을 높이기 爲하여 柳<sup>10)</sup>

가 加減作成하여 慶熙醫療院 韓方病院 處方集<sup>8)</sup>과 脾系內科學<sup>10)</sup> 등에 紹介한 以後, 胃酸過多, 消化性潰瘍의 治療劑로 利用되고 있다.

이 方劑에 對한 實驗的 研究로는 朴<sup>39)</sup>의 胃液分泌 및 胃潰瘍에 關한 組織學的인 實驗만이 있을 뿐, 消化管 全般의 形態學的 및 組織學的인 實驗이 아직 없었으므로 이에 著者는 stress로 誘發된 白鼠의 胃, 小腸, 大腸의 變化와 이에 對한 豫防 및 治療效能을 研究하고자 正常群, 對照群, stress賦與 前 藥物投與群, stress賦與 後 藥物投與群 등의 네 群을 設定하여 飢餓, 加溫 및 拘束 stress를 加한 後, 胃腸管組織의 形態學的인 觀察을 위해 Masson's trichrome 染色을, 粘液分泌細胞인 술잔細胞(goblet cell)의 分布와 數의 觀察을 위해 Mayer's hematoxylin 染色을, 그리고 胃腸管 內分泌細胞의 觀察을 위해 免疫組織化學的方法을 使用하여 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

## II. 實驗

### 1. 材料

1) 動物  
이 實驗에 使用한 動物은 體重 260-280g의 Sprague-Dawley系 수컷 白鼠를 固形飼料(삼양유지(株))와 물을 充分히 供給하면서 實驗前 4週 以上 實驗室 環境에 適應시킨후 實驗에 使用하였다.

### 2) 藥材

이 實驗에 使用한 藥材는 市中에서 購入하여 精選한 後 使用하였으며, 丹蔘補血湯의 內容과 用量은 韓方製劑解說集<sup>8)</sup>에 準하여 使用하였고, Table 1에 記錄하였다.

### 2. 方法

#### 1) 檢液의 調製

上記 處方 4貼 分量에 10倍量의 蒸溜水를 加하여 냉각관 裝置下에서 直火로 3時間 加熱抽出한 後 濾過하고 그 濾液을 減壓濃縮하여 그 總量을 240ml로 하였다.

#### 2) Stress의 賦與

實驗動物은 各 群 7마리씩으로 하여 正常群(normal), 對照群(control), stress賦與 前 藥物投與群(以下 Sample I), stress賦與 後 藥物投與群(以下 Sample II)으로 나누었고, 正常群을 제외한 3個 群에는 3日間 絶食시키면서 每日 1回씩 50℃에서 30分間 加溫 stress를 加하고 그 直後 8時間 동안 四肢를 結縛하는 拘束 stress를 加하였다.

#### 3) 檢液의 投與

藥物은 丹蔘補血湯 1貼 用量을 60ml로 만든 煎湯液을 體重 100g當 1ml씩 經口投與 하였는데, Sample I에는 上記 煎湯液을 stress를 加하기 3日前부터 1日 1回 投與하고 stress를 加하는 3日 동안에도 stress 賦與 直前에 經口投與

Table 1. The Prescription of Dansambohyultang

韓藥名	學名(生藥名)	用量(g)
白芍藥	<i>Paeonia albiflora</i> Pallas ( <i>Paeoniae Radix</i> )	12
牡蠣粉	<i>Ostrea gigas</i> Thunberg ( <i>Ostreae Testa</i> )	12
丹蔘	<i>Salvia miltiorrhiza</i> bunge ( <i>Salviae Radix</i> )	12
山藥(炒)	<i>Dioscorea batatas</i> Decaisne ( <i>Dioscoreae Radix</i> )	8
蘿蔔子	<i>Raphanus sativus</i> Linne ( <i>Raphani Semen</i> )	6
白茯苓	<i>Poria cocos</i> Wolff ( <i>Poria</i> )	6
白扁豆	<i>Dolichos loblab</i> Linne ( <i>Dolichi Semen</i> )	6
地榆(炭)	<i>Sanguisorba officinalis</i> L. ( <i>Sanguisorbae Radix</i> )	6
當歸(身)	<i>Angelica gigas</i> Nakai ( <i>Angelicae gigantis Radix</i> )	4
山查肉	<i>Crataegus pinnatifida</i> Bungler ( <i>Crataegi Fructus</i> )	4
龍眼肉	<i>Euphoria longana</i> Lamark ( <i>Longanae Arillus</i> )	4
酸棗仁(炒)	<i>Zizyphus jujuba</i> Miller ( <i>Zizyphi Semen</i> )	4
遠志	<i>Polygala tenuifolia</i> Willdenow ( <i>Polygalae Radix</i> )	3
神曲	<i>Triticum sativum</i> Linnae ( <i>Massa Medicate Fermentata</i> )	3
唐木香	<i>Inula helenium</i> Linne ( <i>Helenii Radix</i> )	3
元砂仁	<i>Amomum xanthoides</i> Wallich ( <i>Amomi Semen</i> )	2
甘草炙	<i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fischer ( <i>Glycyrrhizae Radix</i> )	1
生薑	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe ( <i>Zingiberis Rhizoma</i> )	4
Total amount		100

하였고, Sample II에는 加溫 stress를 加하기 直前과 拘束 stress를 加한 直後에 1日 2回 經口投與 하였다. 正常群은 實驗 全期間동안 물과 固形飼料를 자유롭게 供給하였다.

4) 胃, 腸管의 採取 및 組織標本의 製作 檢液의 投與가 끝난후, 實驗動物을 麻酔, 放血하여 各 實驗群을 正常群, 對照群, Sample I 및 Sample II로 區分하여 胃基底部에서 直腸에 이르는 消化管을 切取한 後, 基底部(fundus), 幽門部(pylorus), 十二指腸(duodenum), 空腸(jejunum), 回腸(ileum), 結腸(colon) 및 直腸(rectum)등의 7部位로 區分하여 bouin液에 固定하였으며, 以後 ethanol系列로 脫水한 後 xylene을 거쳐 paraffin 포매를 實施한 後 3-4 $\mu$ m의 連續 組織切片을 製作하였다.

#### 5) Masson's trichrome 染色

모든 實驗群에서 各 部位의 一般의인 消化管의 組織學的 變化를 觀察하기 위하여 Masson's trichrome 染色을 實施하였다.

#### 6) Mayer's hematoxylin 染色

모든 實驗群에서 胃를 除外한 消化管 各 部位에 出現하는 黏液細胞(goblet cell)의 數的, 形態學的 變化를 觀察하기 爲하여 Luna<sup>2)</sup>의 方法에 따라 Mayer's hematoxylin 染色을 實施하였다.

#### 7) 免疫 組織化學的 方法(immunohistochemical method)

모든 實驗群에서 各 部位別로 出現하는 胃腸管內分泌細胞(gastroentero-endocrine cell)의 數的, 形態學的 變化를 觀察하기 爲하여 peroxidase-anti-peroxidase(PAP method : Sternberger)法<sup>10)</sup>을 使用하였다. 免疫組織化學的 方法을 爲하여 먼저 paraffin을 除去한 組織切片을 100% methanol과 0.1% 과

산화수소(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)에 各各 30分間 沈積하여 組織內 內因性 peroxidase를 抑制시킨 後 phosphate buffer saline(PBS ; 0.01M, pH 7.4)으로 30分間 3回 洗滌하였다. 이어 非特異的인 免疫글로불린(immunoglobulin)의 結合을 防止하기 爲하여 normal goat serum(1 : 100)으로 常溫에서 1時間 前 處置한 後 Table 2에서와 같이 토끼에서 생산된 serotonin 抗血清을 4℃ 냉장고에서 24時間 反應시키고 PBS로 30分間 3回 洗滌하였다. 그 後 anti-rabbit IgG goat serum(1 : 100)인 2次 抗血清으로 常溫에서 1時間 反應시킨 後 PBS로 30分間 3回 洗滌하였다. peroxidase-anti-peroxidase complex는 rabbit PAP(Sigma, 1 : 200)으로 실온에서 1時間 放置시킨 後 PBS로 30分間 3回 洗滌하였다. 이어서 Tris-HCl buffer(0.05M, pH 7.6) 10ml에 3,3'-diaminobenzidine tetrachloride (DAB) 2mg 및 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1 $\mu$ l가 混合된 溶液에 適用하여 抗血清에 對한 免疫反應을 일으킨 內分泌細胞를 發色시킨 後 Mayer's hematoxylin으로 가볍게 核染色을 實施하였다. 以上の 過程中 1次 抗體 反應 以後의 過程은 濕潤 chamber內에서 實施하였다.

#### 8) 統計學的 方法

黏液세포의 數的變動을 觀察하기 爲하여 Mayer's hematoxylin 染色標本上에서 各 實驗群에서 胃를 除外한 腸管 各 部位 當 10部位를 算定하여 1mm<sup>2</sup>當 反應細胞數를 計算한 後 平均 $\pm$ 標準偏差를 算出하였으며, serotonin 免疫反應細胞數의 變化를 觀察하기 爲해

서는 serotonin 免疫組織化學的 染色을 實施한 各 標本에서 10部位를 算定하여 1mm<sup>2</sup>當 反應細胞數를 計算한 後 平均 $\pm$ 標準誤差를 求하였다. 以後 이들의 數値는 Student-t-test로 有意性을 檢定하였다.

### III. 實驗成績

#### 1. Masson's trichrome 染色上의 形態學的 變化

##### 1) 胃基底部(fundus)

① 正常群 : 粘膜의 損傷이 전혀 觀察되지 않으며, 粘膜上皮는 圓柱形의 細胞로 構成되어 있었다. 또한 壁細胞와 主細胞 역시 一定 比率로 粘膜全體에 混在되어 觀察되었고 粘膜層內 結合組織은 胃腺(gastric gland) 사이에 소량 存在하였고 粘膜筋肉層, 粘膜下層, 筋肉層 및 腸膜層은 뚜렷히 區別되었다

② 對照群 : 粘膜이 甚하게 崩壞되어 正常的인 細胞는 거의 觀察되지 않았으며 이러한 所見은 粘膜全體에 걸쳐 觀察되어 典型的인 潰瘍의 所見을 나타내었다. 粘膜 表面은 완전히 崩壞되었으나, 深部에서는 變成된 細胞와 炎症細胞 및 增殖된 結合組織이 觀察되었다. 粘膜筋肉層은 正常群에 比하여 肥厚되었으며 粘膜下層은 血管 充血과 結合組織의 增加에 依하여 顯著하게 擴張되어 觀察되었으나, 筋肉層 및 腸膜層은 正常群과 類似하게 觀察되었다.

③ Sample I : 粘膜 表面의 崩壞가 弱하게 觀察되었으며 上皮細胞는 立方型에서 圓株型의 正常的인 形態로 觀察

Table 2. Used Antiserum in This Study

Antiserum*	Code No.	Source	Dilution
Serotonin	BO68082C	BioGenex	1 : 20

\* This antiserum was raised in rabbits

되었으나 變成細胞가 混在되어 存在하였다. 粘膜의 中間部位에서 深部는 正常群과 類似하게 觀察되었고 粘膜筋肉層 및 粘膜下組織은 약간 肥厚되었으나, 對照群에 比해서는 顯著히 감소되었다. 血管의 充血所見은 粘膜上部에서만 觀察되었고 筋肉層과 腸膜層은 正常群과 類似하였다.

④ Sample II : 粘膜이 甚하게 崩壞되어 觀察되었으나 對照群에 比해 粘膜의 崩壞部位는 감소되었고 血管의 充血역시 粘膜의 上部에서만 觀察되었다. 粘膜筋肉層과 粘膜下層은 正常群과 Sample I에 比해서 增加되어 觀察되었으나 對照群에 比해서는 다소 감소되어 觀察되었다. 한편 粘膜下層과 粘膜의 基底部에서는 소수의 炎症細胞들이 觀察되었으나, 筋肉層 및 腸膜層은 正常群과 類似하였다.

## 2) 胃幽門部(pylorus)

① 正常群 : 粘膜의 損傷은 전혀 觀察되지 않고 上皮는 圓柱型으로 粘膜表面에서 소수 觀察되었다. 粘液產生細胞인 頸粘液細胞는 基底部에 比해 다수 觀察되었으나, 壁細胞와 主細胞가 주로 存在하는 體部分은 基底部에 比해 감소되었다. 粘膜筋肉層, 粘膜下層, 筋肉層 및 腸膜層은 뚜렷히 區別되었다.

② 對照群 : 粘膜 表面이 崩壞되어 觀察되었으며 頸粘液細胞는 正常群에 比하여 감소되었고, 粘膜 中間部에서 基底部에 걸쳐 細胞 萎縮에 依한 細胞사이 空間의 擴張 所見이 다수 觀察되었다. 粘膜筋肉層은 正常群에 比해 肥厚되었으며 粘膜下組織 역시 擴張되어 觀察되었다.

③ Sample I : 細胞의 萎縮이 粘膜의 表面에서 觀察될 뿐 正常群과 類似하게 觀察되었다.

④ Sample II : 粘膜 表面은 正常群

과 類似하게 觀察되었으나 基底部에서 는 細胞의 萎縮에 依한 細胞사이 空間의 擴張이 觀察되었다. 그러나 그 程度는 對照群에 比하여 매우 감소된 狀態였다.

## 3) 十二指腸(duodenum)

① 正常群 : 粘膜 損傷은 觀察되지 않았으며 絨毛는 比較的 길게 觀察되었고 粘膜下層, 筋肉層 및 腸膜層의 區別이 뚜렷하게 觀察되었다.

② 對照群 : 粘膜 表面의 崩壞가 顯著하게 觀察되며 崩壞部位에서는 다수의 炎症細胞가 觀察되었다. 粘膜下組織, 筋肉層 및 腸膜層은 正常的으로 觀察되었고 絨毛의 萎縮이 認定되었다.

③ Sample I : 粘膜 表面에 카타르性 物質의 蓄積이 觀察되었을 뿐 正常群과 類似하게 觀察되었다.

④ Sample II : 粘膜 表面에 카타르性 物質의 蓄積이 顯著하게 觀察되었으며 絨毛의 길이는 對照群에 比해서는 다소 增加되었으나, 正常群에 比해서는 여전히 萎縮된 狀態로 觀察되었다.

## 4) 空腸(jejunum)

① 正常群 : 粘膜은 損傷없이 絨毛는 十二指腸에 比하여 좁아졌으나 길이는 거의 同一하게 觀察되었고 粘膜下層, 筋肉層 및 腸膜層은 뚜렷히 區別되었다.

② 對照群 : 絨毛는 顯著히 萎縮되어 觀察되었으며 粘膜表面에는 大量的 카타르性 物質이 觀察되었다.

③ Sample I : 輕微한 粘膜 表面의 損傷이 觀察되었으나, 形態는 正常群과 類似하게 觀察되었다.

④ Sample II : 粘膜 表面의 損傷은 Sample I에 比하여 더 甚하게 觀察되었으나 絨毛의 萎縮은 觀察되지 않았으며 粘膜 全體에 걸쳐 細胞의 變成이 觀察되었다.

## 5) 回腸(ileum)

① 正常群 : 粘膜 損傷은 認定되지 않고 絨毛는 空腸에 比해 더 넓어지고 짧아졌으며 表面에는 少量的 카타르性 物質이 觀察된다.

② 對照群 : 絨毛의 崩壞가 顯著히 觀察되었으며 崩壞된 部位에서는 炎症細胞들이 다수 觀察되었다. 絨毛의 萎縮역시 認定되었다.

③ Sample I : 粘膜 表面에 輕微한 損傷이 觀察되었을 뿐 正常群과 類似하였다.

④ Sample II : 粘膜 表面의 損傷은 Sample I에서 보다 甚하게 觀察되었으나, 對照群에 比해서는 輕微한 程度로 觀察되었다.

## 6) 結腸(colon)

① 正常群 : 上皮는 比較的 明確히 觀察되나, 絨毛는 거의 觀察되지 않았다. 또한 粘膜下層에 다수의 임과구들이 存在하였다.

② 對照群 : 上皮의 崩壞와 多量の 카타르性 物質의 蓄積 所見이 觀察되었다.

③ Sample I 및 Sample II : 거의 正常群과 類似하게 觀察되었다.

## 7) 直腸(rectum)

① 正常群 : 上皮와 粘膜의 所見은 結腸과 類似하게 觀察되었으나, 粘膜 下層에서 임과구의 蓄積은 觀察되지 않았다.

② 對照群 : 粘膜 表面에서 카타르性 物質이 관찰되었으며, 絨毛는 深하게 萎縮되어 觀察되었다.

③ Sample I : 粘膜 上部에 血管의 充血이 觀察될 뿐 正常群과 類似하였다.

④ Sample II : 粘膜 表面에 카타르性 物質이 觀察되며 局所的인 炎症細胞의 浸潤이 認定되었으나, 粘膜의 損傷은 輕微하였다.

## 2. Mayer's hematoxylin 染色上的 變化

### 1) 正常群

술잔細胞(goblet cell)는 Mayer's hematoxylin 染色上에서 빈 空間으로 觀察되었다.

① 十二指腸: 粘膜 全般에 걸쳐 散在되어 觀察되며, 주로 장움(crypt) 部位와 粘膜의 基底部에서 多數 觀察되었다

② 空腸: 十二指腸에서와 類似한 分布를 나타내었으나, 絨毛上皮部分에서는 增加되는 傾向을 나타내었다.

③ 回腸: 粘膜 全體에 걸쳐 多數의 細胞가 觀察되었으며 結腸과 直腸에서는 集團의으로 管狀의 分布를 나타내어 典型的인 單純管狀腺(simple tubular gland)의 形態로 觀察되었다.

### 2) 對照群 및 藥物 投與群

正常群과 類似한 分布로 觀察되었으며, 數的 分布는 Table 3에 記錄하였다.

① 十二指腸: 正常群에서  $71.63 \pm 4.52$ 로 나타난 반면 對照群에서는  $57.28 \pm 7.56$ 으로 有意性( $P < 0.01$ )있는 감소가 觀察되었다. 對照群에 比較하여 藥物 投與群에서는 Sample I 이  $70.15 \pm 2.38$ 로 有意性( $P < 0.01$ )있는 增加를 보인 반면, Sample II 에서는  $59.27 \pm 3.12$ 로 對照群과 類似하게 觀察되었다.

② 空腸: 正常群  $84.63 \pm 3.69$ , 對照群  $71.28 \pm 3.28$ , Sample I  $83.21 \pm$

$3.28$  및 Sample II  $80.26 \pm 15.17$ 로 對照群은 正常群에 比較하여 有意性( $P < 0.01$ )있는 減少를 나타냈으며, Sample I 은 對照群에 比較하여 有意性( $P < 0.01$ )있는 增加를 보였다.

③ 回腸: 正常群이  $182.77 \pm 9.13$ 으로 다수 觀察된 반면 對照群에서는  $61.80 \pm 7.29$ 로 가장 소수 觀察되었다. 正常群에 比較하여 對照群은 有意性( $P < 0.01$ )있는 減少를 보인 반면 藥物 投與群은 Sample I 이  $151.21 \pm 11.97$ , Sample II 가  $101.28 \pm 15.97$ 로 對照群에 比較하여 有意性( $P < 0.01$ )있는 增加를 보였다.

④ 結腸: 正常群  $215.10 \pm 4.38$ , 對照群은  $91.27 \pm 4.06$ 으로 全 實驗群에서 가장 큰 差異를 보였으며, 가장 다수 觀察되었다. 對照群은 正常群에 比較하여 有意性( $P < 0.01$ )있는 減少를 나타내었다. 藥物 投與群은 Sample I 이  $188.23 \pm 29.32$ , Sample II 가  $171.28 \pm 19.28$ 로 對照群에 比較하여 有意性( $P < 0.01$ )있는 增加를 보였다.

⑤ 直腸: 正常群  $173.10 \pm 6.25$ , 對照群  $121.80 \pm 13.52$ , Sample I  $156.80 \pm 7.28$  및 Sample II  $151.21 \pm 38.11$ 로 對照群은 正常群에 比較하여 有意性( $P < 0.01$ )있는 減少를 보인 반면, Sample I 은 對照群에 比較하여 有意性( $P < 0.01$ )있는 增加를 보였고 Sample

II 도 對照群과 比較하여 有意性( $P < 0.01$ )있는 增加를 보였다.

## 3. 免疫組織化學的(immuno-histochemistry) 變化

### 1) Serotonin 免疫反應細胞의 形態 및 分布

#### (1) 胃基底部

① 正常群: 긴 細胞質 突起를 含有한 方椎形 또는 多形態性 細胞들이 粘膜 基底部에 集中되어 觀察되었다.

② 對照群: 圓形 또는 圓形의 細胞들이 粘膜 基底部에 局限되어 소수 觀察되었으며, 甚한 脫顆粒 現象을 나타내었다.

③ Sample I : 細胞質 突起를 含有한 方椎形, 圓形 및 圓形의 細胞들이 基底部에 集中되어 觀察되었으며 일부 細胞에서는 輕微한 脫顆粒 現象이 觀察되었다.

④ Sample II : 細胞質 突起를 含有한 方椎形, 圓形 및 多形態性 細胞들이 基底部에 集中되어 觀察되었으며 일부 細胞에서는 脫顆粒 現象이 觀察되었다.

#### (2) 胃幽門部

① 正常群: 짧은 細胞質 突起를 가지는 方椎形 또는 圓形 細胞들이 粘膜 基底部에서 集中的으로 觀察되며, 粘膜 上部에서는 긴 細胞質 突起를 가지는 方椎形의 細胞들이 소수 觀察되었다.

Table 3. The Relative Number of Goblet Cells in Each Groups(number/mm<sup>2</sup>)

	Normal	Control	Sample I	Sample II
Duodenum	$71.63 \pm 4.52^a$	$57.28 \pm 7.56 \#$	$70.15 \pm 2.38^{**}$	$59.27 \pm 3.12$
Jejunum	$84.63 \pm 3.69$	$71.28 \pm 3.28 \#$	$83.21 \pm 3.28^{**}$	$80.26 \pm 15.17$
Ileum	$182.77 \pm 9.13$	$61.80 \pm 7.29 \#$	$151.21 \pm 11.97^{**}$	$101.28 \pm 15.97^{**}$
Colon	$215.10 \pm 4.38$	$91.27 \pm 4.06 \#$	$188.23 \pm 29.32^{**}$	$171.28 \pm 19.28^{**}$
Rectum	$173.10 \pm 6.25$	$121.80 \pm 13.52 \#$	$156.80 \pm 7.28^{**}$	$151.21 \pm 38.11^{**}$

a) : Mean  $\pm$  Standard Deviation.

# P < 0.01 : Statistically significant as compared with normal group.

\*\* P < 0.01 : Statistically significant as compared with control group.

Sample I : Group of pre-administrated with Dansambohyultang extract( 1ml/100g, p.o. ).

Sample II : Group of post-administrated with Dansambohyultang extract( 1ml/100g, p.o. ).

**Table 4.** The Relative Number of The Serotonin-Immunoreactive Cells in Each Groups(number/mm<sup>2</sup>)

	Normal	Control	Sample I	Sample II
Fundus	25.13±10.02 <sup>a)</sup>	7.12±0.89 <sup>#</sup>	19.63±3.58 <sup>**</sup>	15.20±1.27 <sup>**</sup>
Pylorus	44.56±12.13	19.36±1.72 <sup>#</sup>	39.59±11.15 <sup>**</sup>	29.27±5.72 <sup>**</sup>
Duodenum	19.17±1.52	7.27±0.59 <sup>#</sup>	15.77±2.26 <sup>**</sup>	8.15±0.97
Jejunum	23.32±5.72	6.39±0.77 <sup>#</sup>	18.48±2.57 <sup>**</sup>	13.38±2.72 <sup>**</sup>
Ileum	15.55±1.72	3.25±0.12 <sup>#</sup>	13.26±2.22 <sup>**</sup>	7.29±8.98 <sup>**</sup>
Colon	45.58±15.57	15.02±2.73 <sup>#</sup>	43.27±12.37 <sup>**</sup>	31.48±11.12 <sup>**</sup>
Rectum	21.69±7.17	3.07±1.15 <sup>#</sup>	19.23±4.15 <sup>**</sup>	10.97±2.71 <sup>**</sup>

a) : Mean ± Standard Deviation.

# P<0.01 : Statistically significant as compared with normal group.

\*\* P<0.01 : Statistically significant as compared with control group.

Sample I : Group of pre-administrate with Dansambohyultang extract (1ml/100g, p.o.)

Sample II : Group of post-administrated with Dansambohyultang extract (1ml/100g, p.o.)

② 對照群 : 주로 圓形의 細胞들이 粘膜炎上部와 基底部에서 觀察되었으며, 이들 細胞들은 甚한 脫顆粒 현상을 나타내었다.

③ Sample I : 細胞質 突起를 가진 方椎形, 圓形 및 圓形의 細胞들이 粘膜炎 基底部와 上部에서 觀察되었으며 소수의 細胞에서는 脫顆粒 현상이 觀察되었다.

④ Sample II : Sample I 과 類似하게 觀察되었으나, 더 많은 脫顆粒 細胞들이 觀察되었다.

(3) 小腸

① 正常群 : 粘膜炎全體에 걸쳐, 圓形, 圓形 및 方椎形의 細胞들이 散在되어 觀察되며, 粘膜炎의 上皮部分에서는 긴 細胞質 突起를 含有한 方椎形의 細胞들이 多數 觀察된다.

② 對照群 : 주로 圓形과 方椎形의 細胞들이 觀察되었으며, 이들 細胞들은 甚한 脫顆粒 현상을 나타내었다.

③ Sample I : 正常群과 類似하게 方椎形, 圓形 및 圓形의 細胞들이 觀察되었으며 소수의 細胞에서는 脫顆粒 현상이 觀察되었다.

④ Sample II : Sample I 과 類似하게 觀察 되었으나, 더 많은 脫顆粒 細胞들이 觀察되었다.

(4) 大腸

① 正常群 : 圓形, 圓形, 方椎形 및 多形態性의 細胞들이 粘膜炎全體에 걸쳐 散在되어 觀察되었다.

② 對照群 : 주로 圓形과 方椎形의 細胞들이 觀察되었으며, 이들 細胞들은 甚한 脫顆粒 현상을 나타내었다.

③ Sample I : 正常群과 類似하게 觀察되었으며 소수의 細胞에서는 脫顆粒 현상이 觀察되었다.

④ Sample II : Sample I 과 類似하게 觀察되었으나, 더 많은 脫顆粒 세포들이 觀察되었다.

2) Serotonin 免疫反應細胞의 數的 變化

Serotonin 免疫反應細胞의 數的 變化는 Table IV에 나타내었다.

(1) 胃基底部

正常群에서 25.13±10.02로 觀察되었으며, 對照群에서 7.12±0.89로 소수 觀察되었다. 正常群에 比하여 對照群은 有意性(P<0.01)있는 감소를 보였고, Sample I 과 Sample II는 各各 19.63±3.58, 15.20±1.27로 對照群에 比하여 有意性(P<0.01)있게 증가되었다.

(2) 胃幽門部

正常群에서 44.56±12.13으로 多數 觀察된 반면 對照群, Sample I 및

Sample II에서는 各各 19.36±1.72, 39.59±11.15 및 29.27±5.72로 對照群에서는 正常群에 比하여 有意性(P<0.01)있는 감소를 보였고, Sample I 과 Sample II에서는 有意性(P<0.01)있는 增加를 보였다.

(3) 十二指腸

正常群에서 19.17±1.52로 나타난 반면 對照群에서는 7.27±0.59로 有意性(P<0.01)있는 감소가 觀察되었다. 對照群에 比較하여 藥物 投與群에서는 Sample I이 15.77±2.26으로 有意性(P<0.01)있는 增加를 보인 반면, Sample II에서는 8.15±0.97로 對照群과 類似하게 觀察되었다.

(4) 空腸

正常群 23.32±5.72, 對照群 6.39±0.77, Sample I 18.48±2.57 및 Sample II 13.38±2.72로 對照群은 正常群에 比하여 有意性(P<0.01)있는 감소를 보였고, Sample I 과 Sample II는 對照群에 比하여 有意性(P<0.01)있는 增加를 보였다.

(5) 回腸

正常群 15.55±1.72 對照群 3.25±0.12 觀察되었다. 正常群에 比하여 對照群은 有意性(P<0.01)있는 감소를 보였고, 藥物 投與群은 Sample I이 13.26

$\pm 2.22$ , Sample II가  $7.29 \pm 8.98$ 로 對照群에 比較하여 有意性( $P < 0.01$ )있는 增加를 보였다.

#### (6) 結腸

正常群  $45.58 \pm 15.57$ , 對照群은  $15.02 \pm 2.73$ 으로 全實驗群에서 가장 큰 差異를 보였으며, 가장 다수 觀察되었다. 對照群은 正常群에 比하여 有意性( $P < 0.01$ )있는 감소를 나타내었고, 藥物投與群은 Sample I이  $43.27 \pm 12.37$ , Sample II가  $31.48 \pm 11.12$ 로 對照群에 比하여 有意性( $P < 0.01$ )있는 增加를 보였다.

#### (7) 直腸

正常群  $21.69 \pm 7.17$ , 對照群  $3.07 \pm 1.15$ , Sample I  $19.23 \pm 4.15$  및 Sample II  $10.97 \pm 2.71$ 로 對照群은 正常群에 比하여 有意性( $P < 0.01$ )있는 감소를 보였고, Sample I과 Sample II는 對照群과 比較하여 有意性( $P < 0.01$ )있는 增加를 보였다.

## IV. 考 察

文明의 發展과 生活의 多樣化로 因하여 人間은 많은 stress를 받고 있으며 그 stress는 增加一路에 있다고 해도 過言이 아니다. 이러한 stress는 Hans Selye에 依하여 醫學에 使用되어<sup>1,18)</sup>, stress란 身體에 加해지는 여러가지 有害因子에 對한 反應을 말하며 體內에 생긴 傷害와 그것을 防禦하기 위한 反應을 包含한다 하였고, 身體에 stress가 加해지면 大腦皮質이 이것을 받아 視床下部를 거쳐 下垂體에 刺戟이 傳達되고, 여기서 나오는 副腎皮質刺戟호르몬의 作用으로 副腎皮質에서 여러 가지 호르몬이 分泌되어 이것이 全身에 作用하여 反應이 일어나며 이 反應은 身體가 外界의 變化에 適應하기 위한 症候임으로

全身適應症候群이라고 하였다<sup>5,18,99)</sup>. 身體에 加해지는 內的, 外的 stress는 腦의 機能에 關與하여 中樞神經系 및 自律神經系에 影響을 미쳐 거의 모든 身體疾患으로 나타나며, 특히 一次的으로 胃腸의 分泌機能, 運動機能 및 血管 分布狀態 등을 變化시켜 消化器系疾患을 誘發시키는 것으로 알려져 있다<sup>1,14,18,20,37,40,50,52,60)</sup>.

韓醫學에서는 七情의 偏勝과 外氣의 變化가 人體에 미치는 影響으로 stress에 對한 人體反應을 說明하였다<sup>1,18,31)</sup>. 七情이란 內的 外的 刺戟에 對하여 나타나는 生體의 情志變化로서, 이러한 變化는 精神活動의 具體의 表現이며, 다른 事物, 다른 環境의 影響에 依하여 사람의 情志를 時時刻刻 變化시키는 것으로, 七情의 變化가 지나치면 精神上의 過度한 刺戟을 받아 그것이 正常的인 生理變化에 影響을 미쳐 疾病이 발생한다고 보았다<sup>18)</sup>. 素問 舉痛論<sup>6)</sup>에 “夫百病生於氣也, 怒則氣上, 喜則氣緩, 悲則氣消, 恐則氣下, 驚則氣亂, 思則氣結”이라 하였는바, 七情의 偏勝이 氣機에 影響을 미쳐서 곧 疾病을 일으킬 수 있음을 말하였고, 素問 陰陽應象大論<sup>6)</sup>에 “喜傷心, 怒傷肝, 思傷脾, 憂傷肺, 恐傷腎”이라 하였는바, 이는 七情의 偏勝이 人體의 臟腑에 對하여 不利한 影響을 미치는 것을 說明한 것이다. 그러므로 七情內傷證은 주로 欲求不滿, 情緒葛藤, 衝擊, 緊張 등의 stress에서 오는 病症이 이에 屬한다고 볼 수 있다<sup>7,20,31,37,50)</sup>. 특히 脾胃系와 七情과의 關係는 매우 密接하여 七情이 失調되면 脾失健運하여 氣機升降의 機能이 失調되어 脾胃病이 나타난다 하였으며, 특히 七情중 思, 憂, 怒의 情志가 가장 密接하게 關與한다고 하였다<sup>20,40,50)</sup>.

韓醫學에서는 stress와 關聯된 研究들이 拘束이나 寒冷, 高溫, 騒音, 遊泳, 電氣衝擊 등의 身體의 刺戟이나 또는 恐怖나

不安과 같은 精神的 刺戟에 對한 抗stress 效果의 測定으로 報告되었는데, 金 등<sup>22,25,34,36,45,54,61,68)</sup>은 尿中 catecholamine 含量의 變化를, 趙 등<sup>19,35,64)</sup>은 血中 catecholamine 含量의 變化를 測定하였으며, 金 등<sup>30,32)</sup>은 腦 catecholamine 含量變化를, 權 등<sup>23,36,58)</sup>은 血液內 成分 含量變化를 그리고 金 등<sup>26,33,65)</sup>은 水 攝取量, 體重減少 및 胃潰瘍 發生頻度を 指標로 立證하여 抗stress 效果를 報告하였고, stress로 誘發된 胃, 小腸, 大腸의 形態學的 및 組織學的인 實驗의 研究는 거의 없었으나 近來에 卞<sup>43)</sup>, 朴<sup>44)</sup> 등에 의하여 報告된 바 있다.

丹蔘補血湯은 柳<sup>8,10)</sup>의 慶熙醫療院 韓方病院 處方集과 脾系內科學에 金<sup>1)</sup>의 東醫神經內科學에 收錄되어 있는 處方으로, 嚴<sup>73)</sup>의 歸脾湯을 土臺로 血虛而心氣不足으로 因한 諸神經症狀 및 消化性潰瘍, 神經性高血壓 등에 광범위하게 活用되고 있다. 柳<sup>8,10)</sup>의 處方은 白芍藥, 牡蠣粉, 丹蔘, 山藥(炒), 蘿蔔子, 白茯苓, 白扁豆, 地榆(炭), 當歸(身), 山查肉, 龍眼肉, 酸棗仁(炒), 遠志, 神, 唐木香, 元砂仁, 炙甘草, 生薑으로 構成되었고, 金<sup>1)</sup>의 處方은 丹蔘(酒炒), 山藥(酒炒), 蘿蔔子, 龍眼肉, 麥門冬, 白茯苓, 酸棗仁(炒), 當歸, 白芍藥, 神曲, 麥芽, 遠志, 五味子, 甘草, 生薑, 大棗로 構成되었다. 柳<sup>8,10)</sup>의 處方에는 止痛, 除酸, 消食 등의 效能을 增進시키기 위하여 牡蠣粉, 白扁豆, 山查肉, 木香, 砂仁 등의 消化器 系統의 藥物이 더 追加되었고 本實驗에서는 柳<sup>8,10)</sup>의 處方을 使用하였다.

이 方劑의 構成藥物에 關한 效能<sup>2,13,72)</sup>을 考察하여 보면, 白芍藥은 養血柔肝 緩中止痛, 牡蠣粉은 化痰 清熱 瀉大小腸 除酸, 丹蔘은 生新血 寧神安志 止痛 生肌, 山藥은 健脾 鎮心神 生津液 長肌肉 止瀉, 蘿蔔子是 消食 化痰, 白茯苓은 開

心益智 安魂養神, 白扁豆는 健脾和中 瀉調脾胃, 地榆는 止血止痛, 當歸는 補血和血止痛, 山查肉은 健脾和胃 消食積, 龍眼肉은 補心益智 安神 養肌肉, 酸棗仁은 安心神 治不眠, 遠志는 安神益智 祛痰, 神曲은 消食積 健脾緩胃, 唐木香은 行氣止痛 健脾和胃, 元砂仁은 和胃醒脾 消食滯, 甘草는 調和諸藥 解毒하는데 灸用은 脾胃虛弱 腹痛 便瘡을 治療하고 生用은 解毒하며 消化性潰瘍을 治療한다. 그러므로 이 處方은 補血 安神 清血 除酸 止痛 消食하는 效能이 있어서 臨床上 諸神經症狀과 消化性潰瘍에 廣範圍하게 應用되고<sup>1,17,18,39,41</sup>), 實驗的研究로는 朴<sup>39</sup>이 柳<sup>10</sup>의 處方으로 胃酸의 抑制效果와 抗炎 및 抗潰瘍效果를 觀察하였고, 金<sup>26</sup>이 金<sup>1</sup>의 處方으로 stress에 依한 胃潰瘍의 發生頻度, 體重의 變化, 물의 攝取量 등을 考察하였으나, 실제 臨床에서 stress에 많이 應用되는 丹蔘補血湯의 胃, 小腸, 大腸의 粘膜 組織學的 變化에 關한 實驗이 없었으므로 胃腸管損傷에 對한 回復力이 期待되어 實驗的인 客觀化를 爲하여 組織學的으로 觀察하였다.

本 研究에서는 丹蔘補血湯 抽出物로 stress로 誘發된 白鼠의 胃腸管의 變化와 이에 對한 豫防 및 治療效能을 研究하고자, 刺戟源(stressor)으로 3日間 絶食시키면서 每日 1回씩 50℃에서 30分間 加溫 stress를 加하고 그 直後 8時間 동안 四肢를 結縛하는 拘束 stress를 加하였으며, 正常群, 對照群, stress賦與 前藥物投與群(Sample I), stress賦與 後藥物投與群(Sample II) 등의 네 群을 設定하여, 胃腸管組織의 形態學的인 觀察을 爲해 Masson's trichrome 染色을, 粘液分泌細胞인 술잔細胞(goblet cell)의 分布와 數의 觀察을 爲해 Mayer's hematoxylin 染色을, 그리고

胃腸管 內分泌細胞의 觀察을 爲해 免疫 組織化學的 方法을 使用하였다.

哺乳類의 胃腸管은 一般的으로 食道(esophagus), 胃(stomach), 十二指腸(duodenum), 空腸(jejunum), 回腸(ileum), 結腸(colon) 및 直腸(rectum)으로 區分하며, 이중 消化機能이 없는 食道는 종종 除外된다. 胃는 다시 組織學的 特性에 따라 크게 噴門部(cardiac), 基底部(fundus) 및 幽門部(pylorus)의 3部分으로 나누어지며, 이중 gastrin, pepsin 등의 消化酵素는 基底部와 幽門部에서 거의 生産되고 있다. 胃의 各 部分은 다시 細分하여 基底部分(base), 體部分(body), 頸部分(neck)으로 區分되는 粘膜(mucosa)과 粘膜肌肉層(lamina muscularis), 粘膜下層(tunica submucosa), 筋肉層(tunica muscularis) 및 腸膜層(tunica serosa)으로 區分된다. 小腸과 大腸은 組織學的으로 上皮(epithelium), 粘膜固有層(lamina propria) 및 粘膜肌肉層(muscularis mucosae)으로 이루어진 粘膜(tunica mucosa)과, 粘膜下層(tunica submucosa), 筋肉層(tunica muscularis) 및 腸膜層(tunica serosa)의 4層으로 이루어져 있다<sup>7,94,106</sup>.

消化管 粘膜의 各 部位는 細胞學的으로 胃基底部와 胃幽門部의 경우 頸部分에서 소수 發見되는 키가 작은 圓柱細胞인 微分化細胞(undifferentiated cell), 粘液을 分泌하는 頸粘液細胞(mucous neck cell), 鹽酸을 產生하는 壁細胞(parietal cell), 펩신(pepsin)과 脂質加水分解酵素(lipase)를 產生하는 主細胞(chief cell) 및 serotonin, gastrin과 somatostatin을 產生하는 腸內分泌細胞들로 構成되어 있으며, 小腸과 大腸에서는 粘膜 表面의 圓柱上皮細胞(columnar epithelial cell), 粘液을

產生하는 술잔細胞(goblet cell), 外分泌性 腸液細胞인 파네트細胞(paneth cell) 및 파이어小節을 덮고 있는 上皮細胞인 膜性上皮細胞(membranous epithelial cell) 등이 觀察되며, 散在性神經內分泌細胞들인 胃腸管內分泌細胞들이 폭 넓게 存在한다<sup>7,94,106</sup>.

한편 各種 stress時 消化管 絨毛의 萎縮, 粘膜上皮와 上皮 아래의 粘膜固有層의 薄利 및 술잔細胞의 減少 등을 爲主로 하는 吸收 不全과 胃腸管 系統의 分泌亢進에 依한 泄瀉가 誘發되며<sup>99</sup>), 또한 stress時 胃腸管에 存在하는 內分泌細胞 즉, 胃腸管內分泌細胞(gastroentero-endocrine cell)의 數가 감소한다고 報告<sup>53</sup>되어 있으며, 이들 胃腸管 內分泌細胞는 大部分이 serotonin細胞임이 Erspamer<sup>79</sup>, Page<sup>97</sup> 및 이<sup>53</sup>등에 依하여 밝혀졌다.

哺乳類의 胃에서 Jurczykowski 등<sup>87</sup>), Osumi 등<sup>96</sup>, Sneer<sup>100</sup>, Bock<sup>76</sup>, Hidaka<sup>83</sup>, Harada<sup>82</sup>, Okabe<sup>95</sup> 및 Alp 등<sup>74</sup>에 依하여 各種 stress時 胃에 潰瘍이 誘發된다고 報告되었고, 本 實驗의 結果 對照群의 胃基底部와 胃幽門部에서는 潰瘍所見이 觀察되었으며, 粘膜 부분 특히, 頸部分의 萎縮과 崩壞가 觀察되었다. 이러한 結果는 以前의 報告들<sup>74,76,82,87,95,96,100</sup>과 거의 一致되는 것으로 나타났다. 朴<sup>39</sup>에 依한 丹蔘補血湯의 實驗에서 胃液分泌量이 對照群  $7.3 \pm 0.4 \text{ ml}$ , 投與群  $5.4 \pm 0.5 \text{ ml}$  로 有意性( $P < 0.05$ )이 있었고, 酸度는 對照群  $166.7 \pm 7.6 \mu\text{Eq/l}$ , 投與群  $118.3 \pm 8.7 \mu\text{Eq/l}$  로 有意性( $P < 0.01$ )이 있었고, pepsin 活性도는 對照群  $12.6 \pm 0.6 \text{ mg/hr}$ , 投與群  $9.6 \pm 0.8 \text{ mg/hr}$  로 有意性( $P < 0.05$ )이 나타나 胃酸抑制效果가 立證되었고, ethanol潰瘍에서 潰瘍係數가 對照群  $45.8 \pm 6.2 \text{ mm}$ , 投與群  $9.8 \pm 2.5 \text{ mm}$  로 有意性( $P < 0.001$ )이 있었고,



idomethacin潰瘍에서潰瘍係數가對照群  $12.3 \pm 0.8\text{mm}$ , 投與群  $2.5 \pm 0.9\text{mm}$ 로有意性( $P < 0.001$ )이있었고, stress潰瘍에서潰瘍係數가對照群  $36.5 \pm 4.1\text{mm}$ , 投與群  $9.3 \pm 2.7\text{mm}$ 로有意性( $P < 0.001$ )이있었고, 醋酸潰瘍에서5日째潰瘍係數는對照群  $33.2 \pm 2.3\text{mm}$ , 投與群  $18.2 \pm 3.6\text{mm}$ 로有意性( $P < 0.01$ )이있었고, 10日째潰瘍係數는對照群  $21.0 \pm 1.3\text{mm}$ , 投與群  $11.3 \pm 1.3\text{mm}$ 로有意性( $P < 0.001$ )이있었고, 15日째潰瘍係數는對照群  $10.7 \pm 1.1\text{mm}$ , 投與群  $5.7 \pm 0.8\text{mm}$ 로有意性( $P < 0.01$ )이 나타나抗潰瘍效果가立證되었는데, 本實驗에서는 Sample I에서 이러한潰瘍 및 粘膜의 萎縮 所見이 거의 正常群과 類似하게 好轉되었으며, Sample II에서는對照群 보다는 好轉되었으나, 正常群에 比해서는 여전히 粘膜의 損傷部分이 觀察되어 Sample I이 Sample II에 比하여 더 良好한 結果를 나타내었다.潰瘍이 治癒되는 機轉에 대해서는 Osumi 등<sup>96)</sup>이 아드레날린(adrenaline)性 神經이 關與한다고 報告하였으며, 丹蔘補血湯의 治療效果 역시 이러한 機轉을 통하여 일어날 것으로 생각되어진다.

哺乳類의 小腸에서 各種 stress時 小腸의 變化에 對한 報告로는 고양이에서 Zlatitskaia<sup>107)</sup>가 小腸壁의 變化에 關하여 報告하였으며, Menge 등<sup>93)</sup>과 Wehman 등<sup>105)</sup>이 쥐에서 微細 絨毛의 異常이 誘發된다고 報告하였다. 또한 Indran 등<sup>84)</sup>이 小腸 絨毛의 虛脫에 對하여 報告하였다. 本實驗의 結果 對照群에서는 小腸 全 部位에 걸쳐 絨毛의 萎縮이 觀察되었으며, 이는 Menge 등<sup>93)</sup>, Wehman 등<sup>105)</sup> 및 Indran 등<sup>84)</sup>의 報告와 거의 一致하였으나, 飢餓 stress에 依한 內部 臟器의 變化를 觀察한 Krustev

등<sup>90)</sup>은 쥐에서 小腸의 變化가 거의 觀察되지 않았다고 報告하여 다소 相異한 結果가 觀察되었다. 이 같은 差異는 本實驗에서 使用한 stress 刺戟源이 Krustev 등<sup>90)</sup>이 使用한 飢餓 外에 拘束 stress와 加溫 stress를 더 使用한 差異에서 招來된 것으로 생각된다. Sample I과 Sample II에서는 어느 程度 治癒效果를 나타내었으나, Sample II가 Sample I에 比하여 다소 效果가 微弱한 것으로 觀察되었다. 이들 藥物의 效果 機轉은 確實하지는 않으나 reserpine 投與後 本研究와 類似한 結果가 觀察된다는 Indran 등<sup>84)</sup>의 報告로 미루어 보아 本研究에 使用한 丹蔘補血湯이 아드레날린性 神經에 作用하여 아드레날린의 分泌를 抑制하는 것으로 생각된다. 한편 술잔 細胞(goblet cell)는 消化管에서 粘液을 生産하는 細胞로 一般의인 組織學的 染色上에서는 빈 空間으로 觀察된다<sup>7,94,106)</sup>. 小腸에 出現하는 粘液產生細胞의 數는 正常群에서 回腸, 空腸 및 十二指腸의 順으로 나타났으며, 對照群과의 數的 變化에서 가장 큰 差異를 나타낸 部位는 回腸 部位로 觀察되었다. 이외 十二指腸과 空腸에서도 正常群에 比하여 顯著히 감소된 狀態로 나타났다. Sample I에서는 十二指腸 및 空腸에서는 거의 正常 水準으로 回復되었으나, 回腸에서는 正常群에 比하여 如前히 적은 數가 觀察되었다. 數的 變化로 미루어 볼 때 小腸部位에서는 回腸 部位가 stress에 가장 敏感한 것으로 觀察되었다. 한편 Sample II에서는 가장 甚한 數的 變化를 나타내는 回腸 部位에서만 어느정도 增加를 나타내었을 뿐 기타 다른 部位에서는 對照群과 거의 類似한 數的 變化를 나타내었다. 이러한 粘液產生細胞의 變化는 粘膜基底部에서는 別다른 變化가 觀察되지 않

은 반면 絨毛의 萎縮이 觀察된 점과 一致하여 表面積當 數值가 減少한 것으로 나타났다.

哺乳類의 大腸은 一般의으로 結腸과 直腸으로 區分되며, 組織學的으로는 小腸과 類似하게 上皮, 粘膜 固有層 및 粘膜 筋肉層으로 이루어진 粘膜, 粘膜下層, 筋肉層 및 腸膜層의 4층으로 構成되나, 小腸에 比하여 매우 많은 粘液產生細胞와 임과성組織이 觀察된다<sup>7,40,94)</sup>. 한편 stress에 對한 大腸의 變化에 關한 報告는 거의 찾아볼 수 없으나, 本研究의 結果 結腸 部位에서 絨毛의 萎縮이 觀察되었고, 直腸에서는 카타르性 物質의 蓄積과 粘膜의 萎縮所見이 觀察되었다. 粘液產生細胞의 數的 變化는 對照群의 경우 結腸과 直腸 두 部分 모두에서 顯著한 減少가 觀察되었으나 結腸에서 더 많은 差異를 나타내었다. Sample I과 Sample II 모두 對照群에 比하여 數的 增加를 나타내었으나, 結腸 部位 특히, Sample I에서는 매우 增加되어 觀察되었다.

以上에서 stress에 가장 敏感한 腸管 部位는 十二指腸 以後의 消化管 部位로 觀察되었으며, 丹蔘補血湯은 全 腸管에 걸쳐 良好한 治療效果를 나타내었으며, Sample II에 比하여 Sample I이 더욱 良好한 結果를 보이는 것으로 觀察되었다.

serotonin은 monoamine으로 構成되어 있으며, 神經系, 胃腸管 및 기타 內臟器管의 內分泌細胞에 廣範圍하게 分布하고, 특히 胃腸管에서는 胃酸 分泌抑制와 平滑筋 收縮作用에 依한 連動運動에 關與하며<sup>81,98,104)</sup>, 消化管 內分泌系에서는 장크롬친화細胞에서 分泌된다<sup>101)</sup>. 또한 serotonin 免疫反應細胞는 다른 胃腸管 內分泌細胞보다 더 많은 出現頻도를 나타내어 消化管의 生理的 機能에 중요한

것으로 報告되었다<sup>77)</sup>. Solcia 등<sup>101)</sup>은 serotonin 免疫反應細胞는 消化管의 機能 및 腸運動의 調節者로서 作用한다고 報告하였다. stress時 serotonin 免疫反應細胞의 變化에 對해서는 Kitayama 등<sup>89)</sup>이 拘束을 加한 쥐에서 이들 免疫反應細胞의 顯著한 감소가 일어난다고 報告하였으며, Takeuchi 등<sup>103)</sup>은 高溫을 加한 쥐에서 serotonin 免疫反應細胞가 감소된다고 報告하였다. 한편 本 研究에서는 stress時 胃腸管 內分泌細胞 (gastroenteroendocrine cell)의 形態學的, 數的 變化를 觀察하기 爲하여 serotonin 免疫反應을 利用했던 바, 對照群에서는 正常群에 比하여 全般的인 數的 減소를 나타내었다. 이러한 結果는 各種 stress時 胃腸管 內分泌細胞 (gastroenteroendocrine cell)의 數가 顯著히 減소했다는 이<sup>53)</sup>의 報告와 一致하였고, Kitayama 등<sup>89)</sup>과 Takeuchi 등<sup>103)</sup>의 報告와도 一致하였다. 또한 對照群 특히, 胃 基底部와 幽門部에서는 脫顆粒 現象을 보이는 細胞가 多수 觀察되었으며 이는 stress時 쥐의 胃에서 胃腸管 內分泌細胞(gastroenteroendocrine cell)의 脫顆粒 現象이 觀察된다는 Iwanaga 등<sup>85,86)</sup>의 報告와 一致하는 것으로, 또한 Kawakita 등<sup>88)</sup>이 쥐의 胃粘膜에서 dopamine 免疫反應細胞가 전혀 觀察되지 않았다는 報告와도 거의 一致하였다. 그러므로 stress時 腸內分泌細胞의 減少는 內分泌細胞의 脫顆粒에 依한 것으로, 이는 reserpine 投與로 本 研究와 類似的 結果를 보고한 Indran<sup>84)</sup>의 報告와도 一致하였다. 藥物 投與群에서는 Sample I이 Sample II보다 다소 큰 數的 增加를 나타내었으며, 內分泌細胞의 數가 어느 정도 回復된 것은 鹿茸을 使用한 한<sup>67)</sup>의 報告와 一致하였으나, 이 報告에서도 增加 機轉에 對한 言及이

없으며, 또한 藥物 投與群에서 이들 內分泌細胞가 增加되었다는 것만으로는 이 藥物이 內分泌細胞 數를 增加시켰다는 直接的인 證據를 找지 못하였으므로 이러한 機轉을 밝히기 爲해서는 今後 이 方面으로 더 많은 研究가 實行되어야 할 것으로 생각되어진다.

結論적으로 stress下에서 胃腸管은 潰瘍, 絨毛의 萎縮과 崩壞, 內分泌細胞의 감소가 誘發되며 變化가 가장 甚한 部位는 小腸 末端部에서 大腸 起始部 즉, 回腸에서 結腸 部位로 나타났다. 또한 藥物 投與群에서는 이러한 對照群의 變化들이 어느 정도 回復되는 것으로 보아 本 研究에서 使用한 丹蔘補血湯이 어느 정도 治療 效果를 가지고 있으며, Sample I이 Sample II보다 매우 良好한 效果를 보인 점으로 미루어 보아 丹蔘補血湯은 治療效果보다는 豫防效果가 훨씬 뛰어난 것으로 觀察되었으나, 이 藥物의 正確한 機轉을 알기 爲해서는 좀더 많은 研究가 필요할 것으로 생각된다.

## V. 結 論

Stress로 誘發된 白鼠의 胃腸管에 對한 丹蔘補血湯의 治療效能을 觀察하고자 實驗動物을 正常群, 對照群, stress賦與 前 藥物投與群(Sample I), stress賦與 後 藥物投與群(Sample II) 등의 네 群으로 設定하여 飢餓, 加溫 및 拘束 stress를 加하여 白鼠의 胃腸管組織의 形態學的인 觀察을 爲해 Masson's trichrome 染色을, 粘液分泌細胞인 술잔細胞(goblet cell)의 分布와 數의 觀察을 爲해 Mayer's hematoxylin 染色을, 그리고 胃腸管 內分泌細胞의 觀察을 爲해 免疫組織化學의 方法을 使用하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. Masson's trichrome 染色上의 形態學的 變化는 對照群의 胃基底部와 胃幽門部에서 潰瘍所見이 觀察되었으며, 粘膜頸部의 萎縮과 崩壞가 觀察되었다. Sample I에서는 潰瘍 및 粘膜의 萎縮所見이 거의 正常群과 類似하게 나타났으며, Sample I이 Sample II에 比하여 더 良好한 回復結果를 나타내었다.

2. Masson's trichrome 染色上 對照群의 大小腸 全部位에 걸쳐 絨毛의 萎縮이 觀察되었으며, Sample I과 Sample II에서 어느정도 回復效果를 보였으나, Sample II가 Sample I에 比하여 다소 效果가 微弱한 것으로 觀察되었다.

3. Mayer's hematoxylin 染色에 依한 小腸의 술잔細胞(goblet cell)의 數的 變化는 對照群에서 모두 減소하였으며, 對照群에 比하여 Sample I에서는 十二指腸, 空腸, 回腸 모두에서 有意性 있게 增加되었으나, Sample II에서는 回腸에서만 有意性이 認定되었다.

4. Mayer's hematoxylin 染色에 依한 大腸의 술잔細胞(goblet cell)의 數的 變化는 對照群에서 모두 減소하였으며, 對照群에 比하여서 Sample I, Sample II 모두에서 增加하여 有意性이 認定되었다.

5. 免疫組織化學의 方法을 利用한 內分泌細胞의 變化는 對照群에서 全般的인 數的 減소를 나타내었으며, 對照群에 比하여서 Sample I과 Sample II 모두에서 有意性이 認定되었으며, Sample I에서 보다 良好한 效果를 나타내었다.

以上の 結果로 보아 stress에 가장 敏感한 腸管部位는 回腸에서 結腸部位로 觀察되었으며, 丹蔘補血湯은 모든 消化管에서 높은 豫防 및 回復效果를 나타내었고, Sample I이 Sample II에 比

하여 더욱 良好한 效果를 나타내어 丹蔘補血湯은 治療效果보다는 豫防效果가 훨씬 좋은 것으로 認定되었다.

## VI. 參考文獻

1. 金相孝 : 東醫神經精神科學, 서울, 杏林出版社, pp.53-63, pp.258-263, p.346, 1980
2. 김영준 : stress와 정신과학, 대한심신 stress학회지, Vol.1, No.1, pp.97-102, 1993
3. 金完熙, 崔達永 : 臟腑辨證論治, 서울, 成輔社, pp.44-46, 215, 1985
4. 金完熙 : 韓醫學原論, 서울, 成輔社, pp.280-190, 1982
5. 金正희 : stress 평가 그리고 대책, 대성문화사, pp.11-17, 1991
6. 大韓病理學會 : 病理學, 고문사, pp.673-700, 1995
7. 박경아, 이원택, 박미경, 이종원 : 조직학 15장, 고려의학사, pp.381-419, 1992
8. 朴良元 : 韓方制裁解說集 II, 서울, 慶熙醫療院, p.117, 186, 1983
9. 서울대학교출판부 : 家庭醫學, pp.203-212, 1989
10. 柳基遠 : 脾系內科學, 서울, 그린문화사, p.25, 341, 1991
11. 李丙允 : 精神醫學辭典, 서울, 一潮閣, p.272, 1990
12. 李尙仁 : 本草學, 서울, 修書院, pp.58-60, 95-96, 101-105, 112-115, 149-150, 174-175, 182-183, 203-204, 347-348, p.358, pp.380-381, 382-385, 393-394, 401-402, 428-429, 1981
13. 李尙仁 : 韓藥臨床應用, 서울, 成輔社, pp.56-57, 167-168, 171-172, 249-250, 261-262, p.284, pp.302-303, 356-357, 361-362, 399-400, 402-403, 407-408, 456-457, 464-467, 539-546, 1982
14. 李定均 : 精神醫學, 一朝閣, pp.316-325, 1989
15. 李鉉洙 : 이상행동의 심리학, 신평문화사, pp.311-313, 301-305, 1993
16. 홍원식 : 경교황제내경소문, 동양의학연구소출판부, pp.23-25, 145-146, 1981
17. 黃義完, 金知赫 : 東洋精神醫學, 서울, 現代醫學書籍社, pp.99-102, 107-109, p.638, pp.685-689, p.783, 872, 1987
18. 黃義完 : 心身症, 서울, 杏林出版社, pp.16-29, 33-34, 43-49, 87-106, 1985
19. 姜賢根 : 滋陰健脾湯이 拘束 stress 원위의 胃潰瘍 및 血中 catecholamine 含量에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, 14 : 413-430, 1991
20. 姜炳旭 : 脾胃와 神志에 關한 文獻的 考察, 東醫神經精神科學會誌, 第1集, pp.100-108, 1990
21. 高洪權 : 消積正元散이 胃腸管에 미치는 影響, 慶熙大大學院, 1995
22. 具炳壽 : 木香順氣散의 抗 stress 效果에 關한 實驗的 研究, 慶熙大大學院, 1990
23. 權保亨 : 拘束 stress 원위에 미치는 四物安神湯의 效能에 關한 研究, 東醫神經精神科學會誌, 5(1) : 81-91, 1994
24. 金根宇, 具炳壽 : 抗 stress 實驗에 關한 比較 研究, 東醫神經精神科學會誌, 第8卷 第1號, pp.111-125, 1977
25. 金基玉 : 去痰清心湯의 抗 stress 效果에 對한 實驗的 研究, 慶熙大大學院, 1985
26. 金斗煥 : 丹蔘補血湯, 加味丹蔘補血湯의 抗 心理的 stress 效果에 關한 實驗的 研究, 慶熙大大學院, 1989
27. 金斗煥 : 歸脾溫膽湯의 抗 stress에 對한 實驗的 研究, 慶熙韓醫大論文集, 1986
28. 金成郁 : 香附子八物湯이 拘束 stress 원위의 體重 및 血漿 catecholamine 含量에 미치는 影響, 慶熙大大學院, 1995
29. 金永洙 : 補血安神湯의 騷音 stress에 對한 實驗的 考察, 慶熙大大學院, 1986
30. 金點洙 : 清腦湯이 拘束 stress 원위의 腦部位別 catecholamine 含量에 미치는 影響, 慶熙大大學院, 1993
31. 金鐘佑 : Stress의 韓醫學的 理解, 東醫神經精神科學會誌, 4(1) : 19-26, 1993
32. 金知昱 : 補血安神湯이 拘束 stress 원위의 腦部位別 catecholamine 含量에 미치는 影響, 慶熙大大學院, 1993
33. 金知赫 : 天王補心丹 加味方의 抗 stress 效果에 關한 實驗的 研究, 慶熙大大學院, 1988
34. 金형석 : 寒冷 stress 下에서 원위 尿中 catecholamine의 分泌量 變化에 關한 研究, 大韓心身stress學會誌, 1(1) : 17, 1993
35. 金炯 : 歸脾湯, 加味歸脾湯 및 歸脾溫膽湯의 抗 stress效能 比較研究, 東醫神經精神科學會誌, 4(1) : 99-119, 1993
36. 文流模 : 歸脾湯의 抗 stress 效果에 對한 實驗的 考察, 慶熙大大學院, 1986
37. 文流模 : Stress에 對한 文獻的 考察(現代醫學을 中心으로), 東醫神經精神科學會誌, 2(1), pp.38-50, 1991.
38. 민병일 : stress와 중추신경 생리, 대한심신stress학회지, Vol.1, No.1, pp.9-15, 1993
39. 朴東源 : 丹蔘補血湯 및 保和丸이 胃潰瘍에 미치는 影響, 慶熙大大學院, 1984
40. 朴淑映, 文九, 文錫哉 : 脾胃와 七情에 關한 文獻的 考察(東西醫學의 比較), 大韓韓醫學會誌, Vol.13, No.1, pp.141-151, 1992
41. 朴貞姬 : Stress로 誘發된 白鼠의 胃腸管 損傷에 對한 加味溫膽湯의 實驗的 研究, 慶熙大大學院, 1998
42. 朴炳瑄 : 六鬱湯이 拘束 stress 원위의 體重, 臟器 重量 및 腦 catecholamine 含量에 미치는 影響, 慶熙大大學院, 1994
43. 卞俊哲 : 七氣湯이 stress로 誘發된 白鼠의 胃腸管損傷에 미치는 影響, 東西醫學, Vol.23, No.1, p.10-20, 1998
44. 申容澈 : 補心健脾湯의 抗 stress 效果에 關한 實驗的 研究, 慶熙大大學院, 1991
45. 申容澈 : 少陰人 補中益氣湯의 抗 stress 效果에 關한 實驗的 研究, 慶熙大大學院, 1987
46. 申鉉沂 : 香砂平胃散의 胃液分泌 腸管輸送能 및 摘出胃運動에 關한 實驗的 研究, 慶熙大大學院, 1984
47. 嚴賢燮 : 情緒(七情)와 stress의 關係에 關한 實驗的 研究, 東西醫學, Vol.17, No.4, 1992
48. 柳逢夏 : 平胃散 投與가 家兔의 胃液中 HCL 및 pepsin에 미치는 影響, 慶熙大大學院, 1980
49. 俞載龍 : 益黃散이 腸管에 미치는 影響에 關한 實驗적 研究, 慶熙大大學院, 1991
50. 柳熙英, 李相龍 : 情動 stressor(七情)가 五臟機能에 미치는 影響, 東醫神經精神科學會誌, 第1集, pp.49-60, 1990
51. 尹泰汝, 柳基遠 : 化痰溫胃 및 養血療法이 實驗的 胃潰瘍에 미치는 影響, 慶熙大韓醫大論文集, 第6卷, pp.47-63, 1983
52. 이규택 : 機能性消化不良患者의 心理的 要素에 關한 研究, 大韓內科學會誌, 第51卷 5號, pp.595-599, 1996
53. 이근영 : 各種 stress에 의한 Enterochromaffin cell의 態度에 對한 實驗的 研究, 綜合醫學, 第10卷 9號, pp.103-109, 1965
54. 李東鎮 : 補血安神湯, 加味補血安神湯의 抗 stress 效果에 關한 實驗的 研究, 慶熙大大學院, 1987
55. 李東炫 : 人蔘養胃湯이 胃腸管에 미치는 影響, 慶熙大大學院, 1985
56. 이범한 : 加味平胃散이 胃腸管에 미치는 影響, 慶熙大大學院, 1995

57. 李相龍 : 溫膽湯과 四物安神湯 및 柴胡疎肝散이 肥滿과 stress에 미치는 影響, 圓光大大學院, 1991
58. 李錫駿 : 柳氏逍遙散과 柳氏歸脾湯의 抗 stress 效果에 關한 臨床的 研究, 東醫神經精神科學會誌, 5(1) : 41-60, 1994
59. 李雄錫 : 補血安神湯의 抗 stress 效果에 關한 實驗的 研究, 慶熙大大學院, 1991
60. 이평숙 : 소화성궤양환자의 stress 증상에 영향을 미치는 요인분석 연구, 대한심신 stress학회지, Vol.4, No.2, pp.39-51, 1996
61. 張昌圭 : 祛痰清心湯의 stress 抑制效果에 關한 實驗的 研究, 慶熙大大學院, 1986
62. 張泰洙 : 二陳湯의 鎮痛, 鎮痙, 消炎 및 gastrin과 uropepsin의 分泌에 미치는 影響, 東西醫學雜誌, 7(1), pp.46-48, 1982
63. 鄭祐榮 : 正理湯이 白鼠의 胃腸管에 미치는 影響, 慶熙大大學院, 1997
64. 趙英度 : 六鬱湯이 拘束 stress 環境의 胃潰瘍 및 血中 catecholamine 含量에 미치는 影響, 慶熙大大學院, 1992
65. 曹眞榮 : 歸脾溫膽湯의 抗 stress 效果에 關한 實驗的 研究, 慶熙大大學院, 1991
66. 曹眞榮 : 歸脾溫膽湯이 흰쥐의 抗 stress 와 免疫反應에 미치는 影響, 慶熙大大學院, 1995
67. 한상호 : 녹용이 stress(기아, 온열, 한랭 및 전격)를 받은 흰쥐에 미치는 영향(장크롬친화세포에 대하여), 카톨릭대학의학부논문집 제19집, pp.157-165, 1970
68. 韓晟圭 : Stress에 依한 白鼠의 病理變化 및 香附子入物湯의 效能에 關한 實驗的 研究, 慶熙韓醫大論文集, 14 : 255-270, 1991
69. 洪起喆 : 內消散과 加味內消散이 胃液分泌 및 胃潰瘍에 미치는 影響, 慶熙大大學院, 1986
70. 洪永旭 : 荊防地黃湯이 抗 stress 效能에 關한 實驗的 研究, 慶熙大大學院, 1992
71. 黃奎東 : 烏貝散과 三七根 및 烏貝散 合三七根이 胃十二指腸 潰瘍에 미치는 影響, 慶熙大大學院, 1992
72. 上海中醫學院編 : 中草藥學, 商務印書館, pp.42-43, 222-223, 227-228, 319-320, 323-325, p.355, pp.376-377, 440-441, 451-454, 521-526, 564-567, p.570, 1983
73. 嚴用和 : 重訂嚴氏濟生方, 上海, 人民衛生出版社, p.117, 1980
74. Alp M. H. : Court J. H., and Grant A. K., Personality pattern and emotional stress in the genesis of gastric ulcer, *Gut* 11(9) : 773-777, 1970
75. Blood D. C. : Radostits O. M. and Henderson J. A., Veterinary medicine 6th ed., Chapt 5, Spottiswoode Ballantyne LTD., Colchester and London 132-202, 1983
76. Bock O. A. : Alcohol, aspirin, depression, smoking, stress and the patient with a gastric ulcer. *S Afr Med J* 50(9) : 293-297, 1976
77. El-Shally M., Wilander E., and Lundqvist M. : Comparative studies of serotonin-like immunoreactive cells in the digestive tract of vertebrates. *Biomedical Res* 6 : 371-375, 1985
78. El-Shally M. : On the phylogeny of the gastero-entero-pancreatic(GEP) neuroendocrine system. *Acta Univ Upsal* 385 : 1-39, 1981
79. Erspamer V. : The endochromaffin cell system and 5-hydroxytryptamine. *Triangle* 11(4) : 1, 1959
80. Grube D., Aunis D., Bader F., et al. : Chromogranin A(CGA) in the gasteroentero- pancreatic(GEP) endocrine system [ CGA in the mammalian endocrine pancreas. *Histochemistry* 85 : 441-452, 1986
81. Guyton A.C. : Secretory functions of the alimentary tract, Textbook of Medical physiology, 8th ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, pp.801-815, 1988
82. Harada N., Hashizume Y., and Hidaka H., Proceedings : Effect of fusaric acid and its derivatives on ethanol induced sleep of mice, stress induced gastric ulcer and blood pressure of rats. *Jpn J Pharmacol* 24(0) : 77, 1974
83. Hidaka H., Harada N., and Hashizume Y. : Effect of dopamine-beta-hydroxylase inhibitor on stress-induced gastric ulcer, In Usdin E., et al., ed. Catecholamines and stress, Oxford, Pergamon Press, 159-165, 1976
84. Indran M., Carr K. E., Gilmore R. S., and Boyle F. C. : Mucosal changes in mouse duodenum after gamma-irradiation or reserpine treatment. *J Submicrosc Cytol Pathol* 23(2) : 267-278, 1991
85. Iwanaga T., Mei Q., Fujita T and Yanaihara N. : Depletion of gastrin-releasing peptide(GRP) from nerves in the gastric body of rats with experimental ulcers, An immunohistochemical study. *Arch Histol Cytol* 51(1) : 121-125, 1988
86. Iwanaga T., Ohtsuka H., Adachi I., and Fujita T. : GRP(gastrin-releasing peptide)-containing nerves in the rat stomach and stress-induced depletion of their synaptic vesicles, An electron microscope study. *Arch Histol Cytol* 54(5) : 573-580, 1991
87. Jurezykowski T. W., Majerowski J., and Garbacz B. : Traumatic diaphragmatic hernia complicated by stress-induced gastric ulcer. *Wiad Lek* 30(19) : 1527-1529, 1977
88. Kawakita N., Nagahata Y., and Saitoh Y. : Immunohistochemical study of dopamine in rat gastric mucosa with acute gastric ulcer. *J Gastroenterol* 29(6) : 695-702, 1994
89. Kitayama I., Cintra A., Janson A.M., Fuxe K., Agnati L.F., Eneroth P., Aronsson M., Harfstrand A., Steinbush H.W., and Visser T.J. : Chronic immobilization stress : evidence for decrease of 5-hydroxytryptamine immunoreactivity and for increases of glucocorticoid receptor immunoreactivity in various brain regions of the male rat. *J Neural Transm* 77 : 93-130, 1989
90. Krustev L., Dashev G., Dikova D., Popov A., and Gichev Ch. : Morphological changes in the internal organs and endocrine glands of rats subjected to deficient nutrition and fasting. *Probl Khig* 1 : 185-191, 1975
91. Levinthal, C.F. : Introduction to physiological psychology, 2nd ed. New Jersey, Prentice Hall, pp.137-146, 1983
92. Luna L.G. : Manual of histologic staining methods of the armed forces institute of pathology, 3rd ed., McGraw-Hill book Co., New York, 32-46, 1968
93. Menge H., Robinson J. W., and Riecken E. O. : Adaptive changes in intestinal mucosa of small intestine as a result of intraluminal stress. *Z Gastroenterol* 14(3) : 420-433, 1976

94. Michael H. Ross, Lynn J. Romrell, and Gordon I. Kaye : Histology A text and atlas, 3rd ed., William & Wilkins, 446-449, 1995
95. Okabe S., Saziki R., and Takagi K. : Effects of adrenergic blocking agents on gastric secretion and stress-induced gastric ulcer in rats. *Jpn J Pharmacol* 20(1) : 10-15, 1970
96. Osumi Y., Muramatsu I., and Fujiwara M. : The effects of destruction of nonadrenergic ascending bundles and tetrabenazine on formation of stress-induced gastric ulcer. *Eur J Pharmacol* 41(1) : 47-51, 1977
97. Page I. H. : The vascular action of natural serotonin. 5 and 7-hydroxytryptamine and tryptamine. *J Pharma Exp Therap* 105 : 58, 1952
98. Pearce A.G.E., Polak J.M., and Bloom S.R. : The newer gut hormones cellular sources, physiology, pathology and chemical aspects. *Gastroenterol* 72 : 746-761, 1977
99. Seyle, H. : Stress of life, Toronto, Longmans, Green and Co., pp.1-50, 1958
100. Sneer A., Colev V., Dughir E., and Sneer I. : Influence of circadian rhythm on the production of gastric ulcer due to the stress of forced immobilization. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 80(3) : 419-424, 1976
101. Solcia E., Capella C., Buffa R., Usellini L., Fiocea T., and Sessa F. : Endocrine cells of the digestive system, In Physiology of the GI tract ed., Jhonson L.R., New York, Raven Press, pp. 39-58, 1981
102. Sternberger L. A. : Immunocytochemistry. 2nd ed., John Wiley Sons, New York, 1979
103. Takeuchi Y., Fujiwara K., Sato N., Tominaga M., Hasegawa K., Osamura T., and Sawada T. : Further confirmation of serotonin reduction in the neostriatum during hyperthermia-induced convulsions : a quantitative immunohistochemical study. *Acta Neuropathol Berl* 77 : 254-257, 1989
104. Walsh J.H. : Gastrointestinal hormones and peptides. In : Physiology of the gastrointestinal tract ed., Jhonson L.R., Vol 1., New York, Raven Press, pp. 59-144, 1981
105. Wehman H. J., Plantholt B. A., and Lifshitz F. : Microvillous anomalies induced by various conditions of stress in small intestine of the rat. *Exp Mol Pathol* 17(3) : 296-306, 1972
106. William J. Banks : Applied veterinary histology, 2nd ed., William & Wilkins, 393-396, 1986
107. Zlatitskaia N. N. : State of Dogiel type II neurons in the wall of the cat small intestine following a single exposure to gravitational stress. *Arkh Anat Gistol Embriol* 71(11) : 42-45, 1976