

# 丹參飲이 흰쥐의 소화성 궤양에 미치는 영향

田昌敏, 閔健祐, 朴鍾赫, 尹哲浩, 鄭智天, 姜在俊\*, 申億燮\*\*, 金炯辰\*\*\*

東國大學校 韓醫科大學 內科學教室, 韓瑞大學校 韓方病院 內科\*  
東國大學校 醫療院 藥劑科\*\*, 한서대학교 자연요법 연구소\*\*\*

## Effect of the methanol extract of *Dansameum* on the ammonia-induced peptic ulcer in rats

Chang-Mim Jeon, Gun-Woo Min, Jong-Hyuck Park, Cheol-Ho Yoon, Ji-Cheon Jeong  
Jeong-Jun Kang\*, Uk-Seob Shin\*\*, Hyung-Jin Kim\*\*\*

Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Dongguk University  
Dept. of internal Medicine, Oriental Medicine Hospital, HanSeo Univ.\*  
Dept. of Pharmacy, Dongguk Medical Center \*\*, Institute of Natural Medicine, Hanseo Univ.\*\*\*

**Objective** : his study was carried out to investigate the effect of *Dansameum* (DS) on the gastrohemorrhagic lesion induced by ammonia in rats.

**Methods** : Rats were pretreated with DS extract 25 mg/kg for 10 days and then were given ammonia through gastric tube. The animals were killed 1hr after ammonia treatment.

**Results** : DS extract significantly reduced the gastrohemorrhagic lesion score, the gastric lipid peroxide level, the gastric urease activity, the gastric myeloperoxidase activity, the gastric acid phosphatase activity, xanthine oxidase activity and type conversion, and increased the gastric glutathione level considerably. In photomicrographs of stomach tissue in rat, we could see the gastrohemorrhagic lesion induced clearly.

**conclusions** : These results suggest that DS extract may be effective in peptic ulcer.

**Key Word** : *Dansameum*, peptic ulcer, ammonia, urease, myeloperoxidase, glutathione

## 1. 緒 論

소화성 궤양의 원인이 세균에 의한 것으로 밝혀진 것은 1983년 Warren과 Marshall에 의하여 사람의 위점막을 서식 장소로 삼는 그람 음성 나선균인 *helicobacter pylori* (H-pylori)가 위점막에서 분리 배양되었다<sup>1,2</sup>. 이후 소화성 궤양과 H-pylori와의 관계는 많은 연구들을 통해 확인되고 있다<sup>3,4</sup>.

H-pylori 양성율은 서양에서는 십이지장궤양의 90-100%, 위궤양의 약 70%가 양성인 것으로<sup>5</sup>, 우리 나라에서

는 위궤양의 64-94%, 십이지장궤양의 72-100%가 양성인 것으로 보고되고 있다<sup>6,7</sup>. 또한 유아기 때부터 일찍 감염이 시작되고 5세 전후에 급격히 증가하여 20대 이후에는 70-80% 정도가 양성으로 보고되고 있다<sup>8</sup>.

H-pylori에 의한 위점막의 병변은 H-pylori가 점액층을 통과하여 위점막세포에 정착한 후 염증을 일으키면서集落을 형성한다<sup>9,10</sup>. 다른 미생물에 비하여 10배 정도 높은 urease 활성을 나타내어, 다량의 ammonia를 생성하며<sup>11</sup> 직간접적으로 점막세포에 독성을 나타내

기도 하나, 그 작용 기전은 충분히 밝혀져 있지 않다<sup>12</sup>. 치료제로 제산제, 항콜린제, proton pump 억제제 등이 있으나, 부작용 때문에 보다 안전한 약물의 개발이 절실한 실정이다<sup>13-16</sup>.

소화성 궤양은 食後痛, 空腹痛, 食慾不振, 惡心, 嘔逆, 嘔吐, 신트림, 속쓰림, 복부팽만, 설사, 체중감소, 便血, 전신피로감 등의 증상을 호소하는데<sup>17,18</sup> 韓醫學에서는 胃脘痛, 腹痛, 心痛에 해당되고<sup>19</sup>, 기타 증상 및 四診所見을 합하여 脾胃虛寒, 肝胃不和, 胃陰不足, 脾胃濕熱, 瘀血阻絡 등으로 辨證하며<sup>19,20</sup>, 危 등<sup>21-23</sup>은 脾胃濕熱, 瘀血阻絡型에서 H-pylori의 양성율이 높다는 보고가 있다.

丹參飲은 時方歌括<sup>19)</sup>에 처음 기록된 以來 歷代醫家들에 의해 氣滯血瘀로 인한 心腹·胃脘疼痛을 치료하는데 활용되어 왔으며, 胃十二指腸潰瘍, 慢性胃炎 등에 응용되고 있다<sup>24,28</sup>. 實驗研究에 의하면 趙 등<sup>25</sup>이 瘀血病態模型에서 혈소판 수, 혈중 fibrinogen 등을 증가시키고 FDP, prothrombin time, 혈점도를 감소시킨다고 하였으며, 申 등<sup>26</sup>이 혈액 순환 장애를 개선시키고 혈전증을 예방하는데 사용할 수 있다고 보고하였으나, 소화성 궤양과 관련한 연구는 접해 보지 못하였다.

이에 저자는 丹參飲이 H-pylori와 관련된 소화성 궤양에 효과가 있는지를 검토하고자 ammonia에 의해 유발된 소화성 궤양 모델동물에서 항궤양 효과를 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 보고는 바이다.

## II. 材料 및 方法

### 1. 材料

#### 1) 藥材

丹參飲 (Dansameum)의 구성 약물은 시중에서 구입한 후 정선하여 사용하였으며, 처방 구성은 中醫方劑學<sup>26)</sup>에 의거하였다.

#### 2) 동물

일정한 습도와 온도가 유지되는 조건 하에서 사육한, 외관상 건강한 200 g 내외의 웅성 Sprague Dawley系 흰쥐를

실험전 24시간 동안 물만 주고 금식시켜 사용하였다.

#### 3) 시약 및 기기

Bovine serum albumin (BSA), glutathione reduced, 2-oxoglutarate, glutamate dehydrogenase, nicotinae mide adenine dinucleotide (NAD), p-nitrothiophenol, sodium chloride, sodium hydroxide, thiobarbituric acid sodium salt, triethanolamine, tris base는 Sigma사의 제품을, nicotinae mide adenine dinucleotide phosphate reduced form (NADPH)은 Kohjin사의 제품을, 5, 5'-dithiobis (2-nitrobenzoic acid), trichloroacetic acid, uric acid는 Nakarai사의 제품을, potassium phosphate mono and dibasic은 Wako pure Chemical, glutathione oxidized는 Fluka사의 제품을, malondialdehyde (MDA)는 Aldrich사의 제품을 각각 사용하였고, 기타 모든 시약은 특급품을 사용하였다.

실험에 사용한 기기는 UV spectrophotometer (Shimazu UV-1201), refrigerated centrifuge (Hitachi 20 PR-52D), ultra centrifuge (Hitachi 70P-72), deep freezer (Revco) 등이었다.

### 2. 方法

#### 1) 丹參飲 抽出物の 조제 및 투여

丹參飲 104 g을 유리로 된 등근 flask에 넣고 적당량의 methanol을 가한 다

음 70℃에서 24시간 간격으로 3회 반복 추출하였다. 여기에서 얻은 methanol 추출액을 실온에서 냉각시킨 후 여과하였으며, 이 여액을 rotary evaporator로 감압 농축하여 11.4 g의 methanol 抽出物을 얻었다. 이 抽出物을 실험동물에 kg당 25 mg의 용량을 1일 1회 10일간 복용 투여하였다. 정상군은 동량의 생리식염수를 주사하였다.

#### 2) 궤양 유발 및 궤양 면적 측정

丹參飲 抽出物은 실험동물의 체중 kg당 25 mg의 용량을 10일간 복용 투여하였으며, 궤양 유발약물인 암모니아는 생리식염수로 250 mM의 농도가 되도록 희석하여 8 ml/kg의 용량을 위내에 직접 주입하였다. 실험전 24시간 동안 물만 주고 절식시킨 흰쥐에 암모니아액을 gastric tube로 위내에 주입하고 1시간이 경과한 다음 도살하고 위를 적출하였다. 정상군은 동량의 생리식염수만 주사하였다. 위의 대만부를 절개하여 발생한 충혈성 위점막 손상의 면적 (mm<sup>2</sup>)을 계산하여 궤양 면적지수 (ulcer index)로 나타내었다.

#### 3) 조직 사진

위점막 조직 사진의 촬영은 위조직을 적출하여 여지로 이물질 등을 깨끗하게 제거시킨 후 광학현미경을 사용하여 32배율의 렌즈로 직접 촬영하였다.

#### 4) 효소원의 조제

동물을 ether로 마취시킨 다음 복부 정중선을 따라 개복한 후 위장을 적출하였다. 적출한 위장은 생리식염수에 씻은 다음 여지로 가볍게 압박하여 이물질 또는 생리식염수를 제거하였다. 위장 조직 g당 4배량의 0.1 M potassium phosphate buffer (pH 7.4, 이하 K.P.

韓藥名	生藥名	用量 (g)
丹參	Salviae miltiorrhizae Radix	40
檀香	Santali albae Lignum	6
砂仁	Amomi Fructus	6
총량		52

buffer로 약함)를 가하여 빙냉하에서 glass teflon homogenizer로 磨碎하였다. 이 磨碎 균질액을 600 ×g에서 10분간 원심분리하여 핵 및 미마쇄부분을 제거한 상정액을 얻고 이것을 과산화지질 및 glutathione 함량 측정원으로 이용하였다. 한편 600 ×g 상정액을 다시 10,000 ×g에서 20분간 원심분리하여 mitochondrial fraction을 얻었다. 이 mitochondria 분획을 acid phosphatase, myeloperoxidase 활성 측정 효소원으로 하였다. Mitochondrial fraction을 제거시킨 상정액을 105,000 ×g에서 1시간 동안 초원심분리하여 cytosolic fraction을 분리하였다. Cytosolic fraction은 urease 및 xanthine oxidase 활성 측정의 효소원으로 사용하였다. 상기의 모든 조작은 0-4℃에서 행하였다.

##### 5) 효소 활성 측정

###### ① Urease 활성 측정

Urease 활성은 Malov의 방법<sup>29</sup>을 약간 변경하여 0.1 M triethanolamine buffer (pH 8.0) 일정량에 393 mM 2-oxoglutarate, 42.28 mM ADP, 12.08 mM NADH, glutamate dehydrogenase (1208 U/ml) 및 기질인 7.55 M urea, 효소액을 첨가시켜 최종 반응액이 3.0 ml가 되게 하였다. 이 반응액을 25℃에서 반응시킨 후 생성된 NAD를 파장 340 nm에서 흡광도의 변화를 측정하여 효소 활성을 산정하였다. 효소의 활성도는 1분당 1 mg의 단백질이 생성시킨 NAD의 양을 nmole로 나타내었다.

###### ② Xanthine oxidase 활성 측정

Xanthine oxidase (type O) 활성 측정은 Stirpe 등의 방법<sup>30</sup>에 준해 0.1 M K.P. buffer (pH 7.5) 일정량에 기질인

xanthine 60M 및 효소원을 첨가하여 37℃에서 5분간 반응시킨 다음 20% TCA를 가하여 제단백시키고 원심분리하였다. 이때 생성되어진 uric acid를 파장 292 nm에서 흡광도의 변화를 측정하여 효소의 활성도를 산정하였다. 한편 xanthine dehydrogenase (type D)의 활성은 type O의 활성 측정 반응액에 coenzyme인 NAD<sup>+</sup> 100 mM을 첨가해 동일하게 반응시킨 다음 측정하여 나온 활성도 (total type : type D+O)에서 type O의 활성을 감한 값으로 산정하였다. 효소의 활성도는 1분당 1 mg의 단백질이 생성시킨 uric acid 양을 nmole로 나타내었다. 한편 xanthine 산화 효소의 형전환비 산출은 xanthine dehydrogenase 및 xanthine 산화 효소 반응에서 얻어진 효소의 활성도를 이용하여 xanthine dehydrogenase (type D)에서 xanthine oxidase (type O)로의 형전환 비율을 O/O+D의 비로 산출하였다.

###### ③ Myeloperoxidase의 활성 측정

Myeloperoxidase의 활성 측정은 Krawisz 등의 방법<sup>31</sup>에 준하여 0.00 05% 과산화수소와 o-dianisidine HCl을 함유하는 50 mM K.P. buffer (pH 6.0)용액 일정량에 조제된 효소액을 적당량 가하여 37℃에서 일정시간 동안 반응시킨 다음 파장 460 nm에서 흡광도의 변화를 읽고 효소 활성을 산정하였다.

###### ④ Acid phosphatase 활성 측정

Acid phosphatase 활성은 Chiu 등의 방법<sup>32</sup>에 따라 실험동물을 도살한 후 stomach를 적출하여 0.9% 생리식염수로 깨끗이 씻고 stoppered flask에 stomach를 넣었다. 이 flask에 oxy

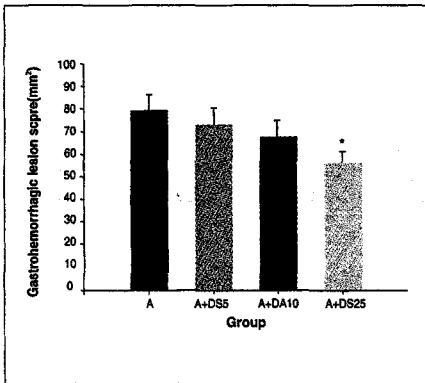
genated ringer-tyroid 용액 (pH 6.0) 일정량을 가하고 서서히 흔들면서 37℃에서 50분간 반응시켰다. 반응이 끝난 후 반응액 1.0 ml를 취하여 원심분리하고 상정액을 취한 다음 여기에 0.1 n NaOH 용액을 가하여 파장 420 nm에서 흡광도의 변화를 읽고 효소 활성을 산정하였다. 효소 활성은 조직 1g당 생성된 p-nitrophenol의 양을 nmole로 나타내었다.

##### 6) 과산화지질 함량 측정

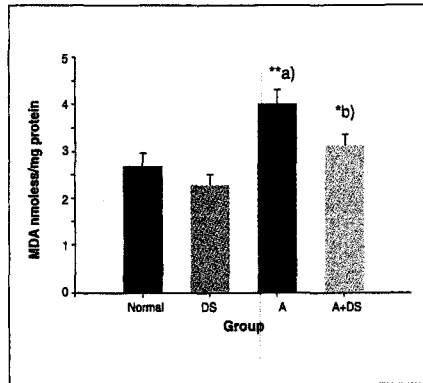
과산화지질 함량 측정은 Ohkawa 등의 방법<sup>33</sup>에 준해 위조직 마쇄균질액 일정량에 8.1% sodium dodesyl sulfate, 20% acetate buffer (pH 3.5) 및 0.8% thiobarbituric acid (TBA) 용액을 가해 95℃에서 1시간 동안 반응시키고 실온으로 냉각한 다음 생성된 홍색의 TBA reactive substance를 n-Butanol : Pyridine (15 : 1) 혼액으로 이행시켜 파장 532 nm에서 흡광도의 변화를 측정하여 정량하였다. 과산화지질 함량은 단백 1mg당 MDA의 양을 nmole로 나타내었다.

##### 7) Glutathione 함량 측정

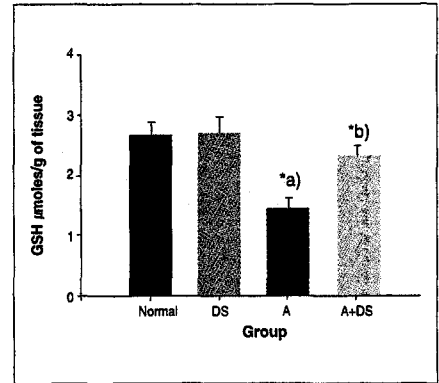
위장조직중 glutathione 함량 측정은 Ellman의 방법<sup>34</sup>에 준해 조직 마쇄액 일정량에 4% sulfosalicylic acid를 가해 제단백시켜 얻은 상정액 일정량에 0.1 mM 5,5'-dithiobis (2-nitrobenzoic acid)를 함유한 0.1 M sodium phosphate buffer (pH 8) 일정량을 넣고 반응시켜 생성된 p-nitrothiophenol의 흡광도를 파장 412 nm에서 측정하여 농도를 산정하였다. Glutathione 함량은 조직 1g당 함유되어 있는 glutathione의 양을 mole로 나타내었다.



**Fig. 1.** Effect of the methanol extract of Dansameum on the ammonia-induced gastrohemorrhagic lesion score in rats. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean  $\pm$  S.E. for 5 animals. Significantly different from ammonia-treated group (\* :  $P < 0.05$ ). DS : Dansameum extract-treated group, A : ammonia-treated group, A+DS5 : ammonia + Dansameum extract 5 mg/kg treated group, A+DS10 : ammonia + Dansameum extract 10 mg/kg treated group, A+DS25 : ammonia + Dansameum extract 25 mg/kg treated group, ND : none detected.



**Fig. 2.** Effect of the methanol extract of Dansameum on the gastric lipid peroxide level in ammonia-treated rats. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean  $\pm$  S.E. for 5 animals. a) significantly different from normal group, b) significantly different from ammonia-treated group (\* :  $P < 0.05$ , \*\* :  $P < 0.01$ ). DS : Dansameum extract-treated group, A : ammonia-treated group.



**Fig. 3.** Effect of the methanol extract of Dansameum on the gastric glutathione level in ammonia-treated rats. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean  $\pm$  S.E. for 5 animals. a) significantly different from normal group, b) significantly different from ammonia-treated group (\* :  $P < 0.05$ ). DS : Dansameum extract-treated group, A : ammonia-treated group.

적이  $55.5 \pm 5.02 \text{ mm}^2$ 로 궤양 유발군과 비교하였을 때 유의성 있는 감소되었다. (Fig. 1)

### 2. 위조직 중의 과산화지질 함량에 미치는 영향

정상군의 과산화지질 함량은  $2.69 \pm 0.29 \text{ nmoles}$ , 丹參飲 抽出物을 투여한 경우는  $2.30 \pm 0.22 \text{ nmoles}$ 이었으나 ammonia를 투여한 실험군의 경우는  $3.99 \pm 0.32 \text{ nmoles}$ 로 정상군과 丹參飲만을 투여한 대조군에 비하여 유의성 있게 증가되었다. 반면에, 丹參飲 抽出物을 전처치한 후 ammonia를 투여하여 궤양을 유발시킨 경우는  $3.14 \pm 0.24 \text{ nmoles}$ 로 ammonia 단독 투여군에 비하여 현저하게 과산화지질 함량이 감소되었다. (Fig. 2)

### 3. 위조직 중의 glutathione 함량에 미치는 영향

정상군의 glutathione 함량은  $2.64 \pm$

$0.24 \text{ µmoles/g}$  of tissue, 丹參飲 抽出物을 투여한 경우는  $2.70 \pm 0.26 \text{ µmoles/g}$  of tissue이었으나 ammonia를 투여한 실험군의 경우는  $1.44 \pm 0.18 \text{ µmoles/g}$  of tissue로 정상군에 비하여 현저하게 감소되었다. 그러나 丹參飲 抽出物을 전처치한 후 ammonia를 투여한 실험군의 경우는 glutathione 함량이  $2.33 \pm 0.15 \text{ µmoles/g}$  of tissue로 거의 정상에 가깝게 회복되었다. (Fig. 3)

### 4. 위조직 중의 xanthine oxidase 활성 및 형질변화 변화에 미치는 丹參飲 抽出物의 영향

정상 위조직 중의 xanthine oxidase (type O)의 활성은  $0.150 \pm 0.013 \text{ nmoles}$ 인데 비하여 ammonia 투여 실험군의 경우는  $0.235 \pm 0.034 \text{ nmoles}$ 로 정상군에 비하여 현저한 증가를 관찰할 수 있었다. 그러나 丹參飲 抽出物을 전처치한 후 ammonia를 투여한 실험군의 경우는  $0.175 \pm 0.020 \text{ nmoles}$

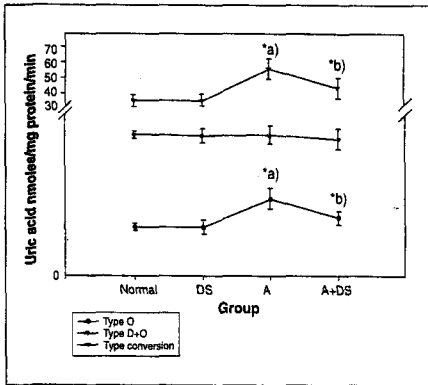
### 8) 단백질의 정량

단백질의 정량은 Lowry 등의 방법<sup>35</sup>에 준해 bovine serum albumin을 표준품으로 하여 행하였다. 한편 실험 결과의 유의성 검증은 Student's t-test를 이용하여 상호 비교하였다.

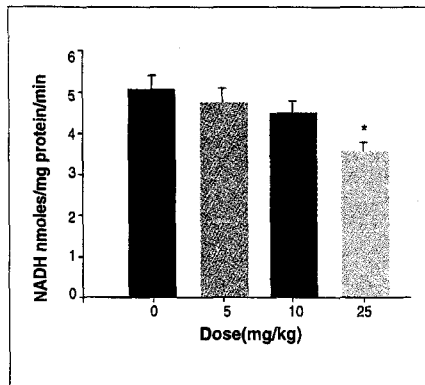
## III. 成 績

### 1. 궤양 면적 비교

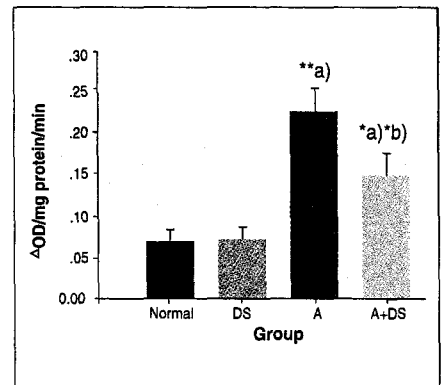
생리식염수만을 투여한 정상군과 丹參飲 抽出物을 투여한 대조군의 경우는 궤양 흔적이 나타나지 않았으나 ammonia를 투여한 실험군의 경우는 궤양 면적이  $79.3 \pm 7.22 \text{ mm}^2$ 로 관찰되었다. 그러나 丹參飲 抽出物을 전처치한 후 ammonia를 투여한 실험군은 투여용량이 25 mg/kg되게 하였을 때 궤양 면



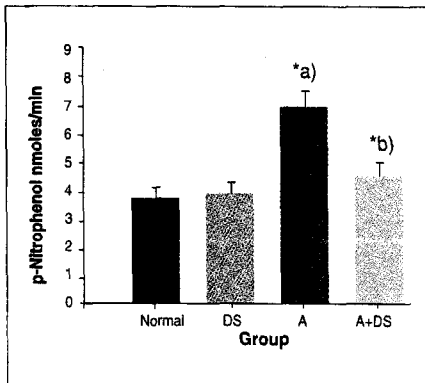
**Fig. 4.** Effect of the methanol extract of Dansameum on the gastric xanthine oxidase activity and type conversion in ammonia-treated rats. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean  $\pm$  S.E. for 5 animals. a) significantly different from normal group, b) significantly different from ammonia-treated group (\* :  $P < 0.05$ ). DS : Dansameum extract-treated group, A : ammonia-treated group.



**Fig. 5.** Effect of the methanol extract of Dansameum on the gastric urease activity in rats. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean  $\pm$  S.E. for 5 animals. Significantly different from normal group (\* :  $P < 0.05$ ).



**Fig. 6.** Effect of the methanol extract of Dansameum on the gastric myelo peroxidase activity in ammonia-treated rats. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean  $\pm$  S.E. for 5 animals. a) significantly different from normal group, b) significantly different from ammonia-treated group (\* :  $P < 0.05$ , \*\* :  $P < 0.01$ ). DS : Dansameum extract-treated group, A : ammonia-treated group.



**Fig. 7.** Effect of the methanol extract of Dansameum on the gastric acid phosphatase activity in ammonia-treated rats. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean  $\pm$  S.E. for 5 animals. a) significantly different from normal group, b) significantly different from ammonia-treated group (\* :  $P < 0.05$ ). DS : Dansameum extract-treated group, A : ammonia-treated group.

로 ammonia 단독 투여군에 비하여 유의성 있는 활성 감소를 보였다. Xanthine oxidase 형전환비를 관찰한 실험의 경우도 type O의 활성과 거의 유사

한 양상을 나타내었다. (Fig. 4)

### 5. 위조직 중의 urease 활성에 미치는 영향

정상 위조직 중의 urease 활성은  $5.01 \pm 0.40$  nmoles인데 비하여 丹參飲 抽出物을 5 mg/kg, 10 mg/kg 및 25 mg/kg의 용량을 10일간 투여한 경우  $4.72 \pm 0.38$  nmoles,  $4.44 \pm 0.32$  nmoles,  $3.48 \pm 0.27$  nmoles로 정상군에 비하여 용량 의존적으로 억제되는 현상이 관찰되었다. 특히 25 mg/kg의 용량을 투여한 실험군의 경우는 유의성 있게 억제되었다. (Fig. 5)

### 6. 위조직 중의 myeloperoxidase 활성에 미치는 영향

정상 위조직 중의 myeloperoxidase 활성은  $0.069 \pm 0.011$   $\Delta$ OD/mg protein, 丹參飲 抽出物 투여군은  $0.071 \pm 0.012$   $\Delta$ OD/mg protein이었다. Ammonia를 투여하여 궤양을 유발시

킨 실험군의 경우는 효소 활성이  $0.222 \pm 0.029$   $\Delta$ OD/mg protein으로 정상군에 비하여 현저하게 증가 되었으나 丹參飲 抽出物의 전처치로  $0.145 \pm 0.030$   $\Delta$ OD/mg protein으로 감소되었다. (Fig. 6)

### 7. 위조직 중의 acid phosphatase 활성에 미치는 영향

정상 위조직 중의 acid phosphatase 활성은  $3.76 \pm 0.40$  nmoles, 丹參飲 抽出物 투여군은  $3.99 \pm 0.37$  nmoles로 두 그룹 사이에는 별다른 유의성이 없었다. Ammonia를 투여하여 궤양을 유발시킨 실험군의 효소 활성은  $6.92 \pm 0.59$  nmoles로 정상군에 비하여 유의성 있는 증가 현상이 관찰되었다. 반면에 丹參飲 抽出物을 전처치한 후 ammonia를 투여하여 궤양을 유발시킨 실험군은 효소 활성이  $4.55 \pm 0.50$  nmoles로 궤양 유발군에 비하여 현저한 억제 효과가 관찰되었다. (Fig. 7)

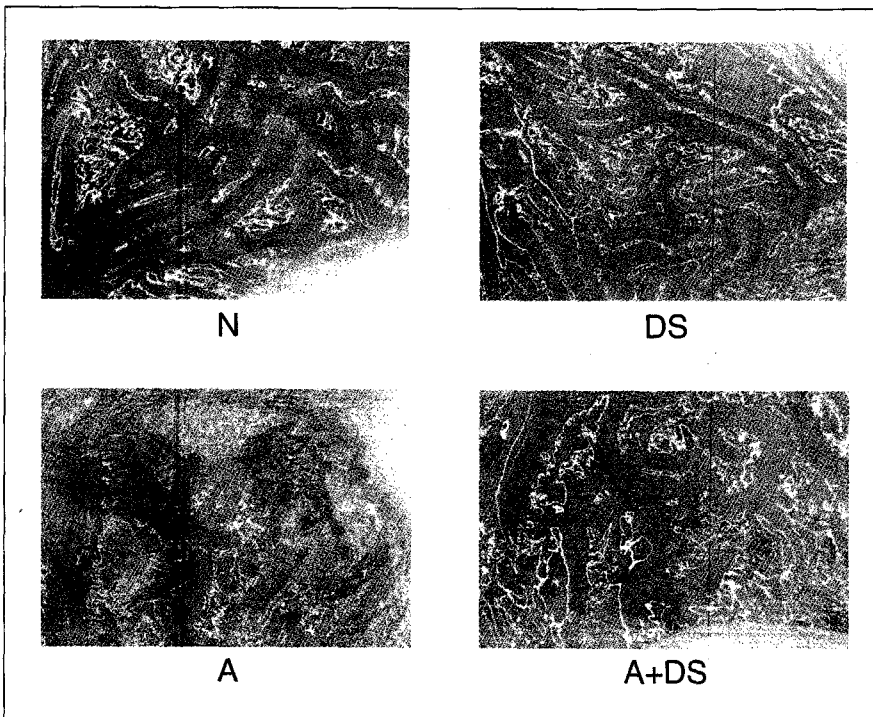


Fig. 8. Photomicrographs of stomach tissue in rat. (Magnification,  $\times 32$ )  
 N : normal rat stomach  
 DS : Dansameum extract-treated rat stomach  
 A : ammonia-treated rat stomach  
 A+DS : Ammonia treated rat stomach after Dansameum extract-pretreatment

### 8. 위조직 손권

사진에서 알 수 있는 것처럼 정상조직과 丹參飲 抽出物을 투여한 대조군의 위장점막은 조직 사진상에서 별다른 변화를 나타내지 않았다. 반면에 암모니아를 투여한 실험군의 위장점막은 출혈의 흔적이 여러 곳에서 광범위하게 나타남을 알 수 있었다. 丹參飲 抽出物을 전처치한 후 ammonia를 투여한 실험군의 경우는 ammonia 단독 투여군에 비하여 출혈 흔적이 현저하게 감소됨을 관찰할 수 있었다. (Fig. 8)

## IV. 考 察

위산과다, 위염 및 위궤양 등의 소화기계 질환은 모든 사람들에게서 나타날 수 있는 일반적인 질환으로서 발병 빈도가 전세계적으로 광범위하게 분포하

며 아시아권 및 우리나라에서도 발병 빈도가 다른 종류의 질환에 비하여 상당히 높은 경우에 해당된다. 따라서 치료약물의 연구개발도 활발히 이루어지고 있으며 약물의 종류도 다양하다. 현재까지 소화성 궤양의 치료제로 사용되고 있는 약물은 제산제, 항콜린제, H2-blocker 및 최근에 개발되어 소개되고 있는 proton pump 억제제 등이 이용되고 있으나 이 약물들이 지니고 있는 다양한 부작용 때문에 사용상의 어려운 점이 많으며, 이러한 불편한 점들 때문에 보다 더 뛰어나고 부작용의 발현율이 적은 약물들의 개발이 절실한 실정이다<sup>13-16</sup>.

丹參飲은 陳<sup>19</sup>의 時方歌括에 처음 기록된 以來 歷代醫家들에 의해 氣滯血瘀로 인한 心腹·胃脘疼痛을 치료하는데 활용되어 왔으며, 최근에는 心絞痛, 慢

性胃炎, 胃十二指腸潰瘍, 肝脾腫大로 起因한 脇肋刺痛 등에 응용되고 있다.<sup>24-28</sup> 丹參飲의 구성 藥劑에 대한 효능을 살펴보면 丹參은 活血祛瘀, 生新血, 養血 등의 效能으로 心腹邪氣, 心腹痛, 胸腹刺痛 등을 치료학, 檀香은 理氣和胃, 止血定痛, 和營氣, 消腫毒 등의 효능으로 心腹疼痛, 噎膈嘔吐, 胸膈不舒 등을治療하며, 砂仁은 和胃醒脾, 快氣調中, 通行結滯, 溫脾止瀉 등의 효능으로 腹痛痞脹, 亂轉筋, 噎膈嘔吐, 赤白瀉痢, 濕濁中阻, 脾胃虛寒, 宿食不消, 冷氣痛, 休息氣痢 등을 치료한다<sup>26,27</sup>.

이에 저자는 丹參飲 抽出物이 ammonia로 유발된 소화성 궤양 모델동물에서 항궤양 효과를 나타내는 지를 검토하고자 하였다.

Ammonia에 의해 소화성 궤양이 유발된 흰쥐에 丹參飲 抽出物을 전처치한 후 궤양 면적의 변화를 측정하였을 때 투여 용량에 비례하여 감소되었다. 이 결과는 丹參飲 抽出物 중에 항궤양 효과를 나타내는 어떤 성분이 함유되어 있음을 나타내고 있다.

일반적으로 생체내의 조직 손상은 활성산소 유리기의 공격에 의하여 세포막의 지질이 과산화반응에 의해서 세포괴를 일으키므로서 나타나는 경우가 많다고 한다<sup>38</sup>. 지질의 과산화반응은 세포독성 유발인자의 과산화반응 개시작용에 의해서 연쇄적으로 이루어지는 일련의 생화학 반응으로서 지질의 과산화반응이 촉매되어 반응이 지속되면 과산화지질의 체내농도가 높아지게 된다<sup>39</sup>. Ammonia에 의한 위점막 손상시 위조직 중의 과산화지질 함량을 관찰하기 위하여 실험동물에 丹參飲 抽出物을 전처치한 다음 ammonia를 투여하여 궤양을 유발시켰을 때 궤양 유발군에서 유의성 있게 증가하던 과산화지질 함량

이 丹參飲 抽出物의 투여에 의하여 정상 수준으로 조절되어지고 있음을 알 수 있었다.

체내에서나 외부에서 유입된 독성물질을 포함반응으로 제거시켜 해독반응을 수행하는 대표적인 내인성 물질인<sup>40</sup> glutathione의 함량을 관찰하였을 때도 脛양유발 실험군에서 유의성 있게 감소하였으나 丹參飲 抽出物의 투여에 의해 정상수준 가깝게 증가되어짐을 알 수 있었다. 이러한 실험 결과는 丹參飲 抽出物이 지질과산화 반응을 억제시켜 점막 손상을 줄임으로서 과산화지질 함량을 정상화시켰으며 또한 생체 방어인자의 일종인 glutathione의 고갈을 억제시켜 점막을 보호함으로써 손상이 경감된 것으로 사료되어진다.

Xanthine oxidase는 생체내에서 정상적인 상태에서는 dehydrogenase型으로 존재하지만 어떤 병태생리 조건이 부여되면 oxidase型으로 型轉換이 이루어지며 이 때 활성산소를 생성하게 된다<sup>41</sup>. 이러한 활성산소가 체내에서 세포의 과산화반응을 촉진시켜 생체 독성을 유발시키는 것으로 알려져 있다<sup>42</sup>. 체내에서 활성산소의 생성반응에 관여하는 효소의 일종인 xanthine oxidase 활성 및 형전환비를 관찰하였을 때 ammonia 투여에 의해서 현저하게 증가하던 type O의 활성이 丹參飲 抽出物의 전처치에 의하여 대조군 수준으로 억제됨을 알 수 있었으며 형전환비도 type O의 활성과 유사한 경향을 나타내었다. 이러한 결과는 丹參飲이 체내에서 활성산소의 생성인자를 억제하여 활성산소의 생성을 저해함으로써 위점막 손상을 줄일 것으로 생각되며 앞의 실험결과들과 일맥상통하는 점이 있다고 사료된다.

H-pylori는 1983년 Dr. Marshall에 의해 위궤양 환자의 점막조직에서 처음

발견되었다. H-pylori의 가장 큰 특징으로는 다른 미생물에 비하여 10배 정도 높은 urease 활성을 들 수 있는데 이로 인하여 다량의 암모니아를 생성하는 것으로 알려져 있다<sup>43</sup>. 이렇게 생성된 암모니아는 hypochlorous acid (HOCl)와 결합하여 monochloramine (NH<sub>2</sub>Cl)을 생성하거나 직접적으로 점막세포에 작용하여 독성을 나타내기도 하나 그 작용 기전은 충분히 밝혀져 있지 않다<sup>44</sup>.

실험동물에 丹參飲 抽出物의 용량을 달리하면서 투여한 후 위조직 중의 urease 활성을 검토하였을 때 농도의존적으로 활성이 억제됨을 알 수 있었는데 이것은 丹參飲 抽出物이 위점막 손상인자인 암모니아의 생성을 저해시켜 점막 손상을 줄일 것으로 생각할 수 있다.

위점막조직에서 생성되어지는 활성산소류의 일종인 과산화수소는 염산과 반응하여, 보다 강력한 독성을 지닌 hypochlorous acid (HOCl)을 생성하여 조직 손상을 일으킨다<sup>45</sup>. Myeloperoxidase는 염산과 과산화수소의 반응을 촉매하므로써 HOCl을 생성시켜 조직 손상을 일으킨다<sup>46</sup>. 丹參飲 抽出物을 실험동물에 투여한 후 ammonia로 脛양을 유발시키고 위조직 중의 myeloperoxidase 활성을 관찰하였을 때 ammonia 투여군에서 현저하게 증가하던 활성이 丹參飲 抽出物에 의하여 유의성 있게 억제됨을 관찰할 수 있었다. 또한 lysosomal enzyme의 일종으로서 위점막 손상을 유발시키는 것으로 알려진 acid phosphatase의 활성도 丹參飲 抽出物의 투여에 의해서 정상화되고 있음을 확인할 수 있었다.

이러한 결과들로 볼 때 丹參飲은 위점막의 손상을 유발시키는 독성인자인

free radical의 생성을 억제시켜 위점막을 보호하여 항궤양 효과를 나타내는 것으로 생각할 수 있다.

丹參飲에 의한 항궤양 효과를 더욱 구체적으로 확인하기 위하여 ammonia를 투여하여 脛양을 유발시킨 실험군과 丹參飲 抽出物을 전처치한 후 ammonia를 투여한 실험군 간의 위점막 조직 사진을 비교 검토하였을 때도 ammonia 투여에 의해서 심하게 출혈이 되었던 위조직 점막이 丹參飲 抽出物의 투여로 거의 정상수준으로 감소되는 것을 확인할 수 있었다.

이상의 모든 실험 결과로 미루어 보아 丹參飲 抽出物은 위점막 손상인자들로부터 생체를 보호하여 강한 항궤양 효과를 나타내고 있음을 확인하였으며 보다 더 많은 연구를 수행하여 정확한 약리작용과 그 기전을 규명할 계획이다.

## V. 結 論

丹參飲이 ammonia에 의해 유발된 소화성 궤양 흰쥐에서 항궤양 효과를 나타내는 지를 실험하였다. Ammonia에 의해 유발된 위점막 궤양 면적이 丹參飲의 투여 용량 의존적으로 減少되었으며, ammonia 투여에 의해 위조직 중의 과산화지질 함량과 xanthine oxidase 활성 및 형전환비가 현저하게 증가되고 glutathione 함량이 현저하게 감소되었으나 丹參飲의 전처치에 의하여 정상 수준으로 조절되었다. 丹參飲의 투여 용량에 비례하여 위조직 중의 urease 활성이 억제되었으며, ammonia 투여에 의해 증가하던 위조직 중의 myeloperoxidase 및 acid phosphatase 활성이 丹參飲의 전처치에 의하여 정상 수준으로 억제되었다. 위점막 조직 소견에서도 ammonia 투여로 출혈이 광범위

하게 나타났으나 丹參飲의 전처치에 의하여 현저하게 감소되었다. 이러한 결과를 종합해 볼 때 丹參飲은 위점막 손상 인자들로부터 생체를 보호하여 강한 항궤양 효과를 나타내는 것으로 여겨진다.

## VI. 參考文獻

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; I:1273.
2. Marshall BJ, Warrin JR. Unidentified curved bacilli in the stomachs of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;I:1311-1315.
3. 김경미, 김호근, 이광보, 정현채. H. pylori 감염의 병리와 임상. *대한병리학회지* 1995;29:35.
4. Gregson DB, Low DE, Cohen MM, Cooter JJ, Wolman SL, Simor AE. The prevalence of *Campylobacter pylori* gastritis among asymptomatic adults. *Can Med Assoc* 1989;140: 1449-1453.
5. Kurt J. Isselbacher. Harrison's principles of internal medicine(13th edition). Korean language edition 1997;10:1466-1475.
6. 이광호 등. 위십이지장 염증성 질환에 관한 전향적 연구, *대한미생물학회지* 1988;23(1):9-16.
7. 이정호 등. *Helicobacter pylori* 감염의 진단을 위한 혈청 IgG 항체가의 유용성. *대한소화기병학회지* 1994;26:39-46.
8. 백승철 등. 한국인 정상 성인의 H. pylori 보균율. *대한 미생물학회지* 1990;25:455.
9. Bayerdorffer E, Mannes GA, Sommer A. High dose treatment combined With amoxicillin eradicates *Helico bacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992;4:697-702.
10. Fiocca R, Solcia E, Santoro B. Duodenal ulcer relapse after eradication *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1991;337: 1614.
11. Mobley HLT, Cortesia MJ, Rosenthal LE and Jones BD. Characterization of urease from *campylobacter pylori*. *J. Clin. Microbiol* 1988;26:831-836.
12. Hazell S and Lee A. *Campylobacter*

- pyloridis*, urease, hydrogen ion back diffusion and gastric ulcers. *Lancet* 1986;II:15-17.
13. Piper DW. Antacid and anticholinergic drug therapy of peptic ulcer. *Gastroenterology* 1967;52:1009-1018.
14. Somtag S, Graham DY, Belsiti A and Weiss J. Cimetidine, cigarette smoking and recurrence of duodenal ulcer. *N. Eng. J. Med.* 1984;311:689-693.
15. Hentschel E. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of H. pylori and the recurrence of duodenal ulcer. *N. Eng. J. Med.* 1993;328:308-312.
16. Thomson ABR and Mayai S. Medical management of uncomplicated peptic ulcer disease. *Bockus Gastroenter ology*. edited by Berk JE. WB Sanders Co. 1985;1116-1154.
17. 서울대학교 의과대학. 소화기학. 서울:서울대학교 출판부;1990,83.
18. 김종숙. 소화성 궤양. 서울:고려의학;1995,45,99,93-97.
19. 陳貴延, 楊思樹. 實用中西醫結合診斷治療學. 서울:一中社;1992,437.
20. 馬貴同 外. 實用中醫脾胃病學. 上海:上海中醫藥大學出版;1996,669-672.
21. 危北海 外. 宏觀辨證和微觀辨證結合的研究. *中國中西醫結合雜誌* 1997;11(5): 301-303.
22. 張立營 外. 二黃三七湯治療幽門螺旋菌相關性胃炎130例. *新中醫* 1994;26(10): 19-21.
23. 秦嵐. 胃聖口服液治療幽門螺旋杆菌的療效觀察. *上海中醫雜誌* 1996;7:30.
24. 陳修園. 陳修園醫書 72種(1권). 上海:上海書店;1988,388.
25. 趙南仁, 崔昇勳, 安圭錫. 丹參飲과 그 구성약물이 瘀血病態模型에 미치는 영향. *大韓韓醫學會誌* 1991;12(2):66-77.
26. 신선호 外. 丹參飲이 실험동물의 심혈관계에 미치는 영향. *원광한의학* 1995;5(1):299-316.
27. 方學善. 노년 위병을 治療한 경험. *동국대학교 한의학 연구소 논문집* 1995;3:142.
28. 南京中醫學院. 中醫方劑學. 上海:上海科學技術出版社;1982,204.
29. Malov Lu S. Determination of the activity of urease in the gastric muco sa. *Lab. Delo.* 1981;12:71-715.
30. Stirpe F and Della Corte E. The regulation of rat liver xanthine oxidase :

- Conversion in vitro of the enzyme activity from dehydrogenase (type D) to oxidase (type O). *J. Biol. Chem.* 1969;244:3855-3863.
31. Krawisz JE, Sharon P and Stenson WF. Quantitative assay for acute intestinal inflammation based on myeloperoxidase activity : Assessment of inflammation in rat and hamster models. *Gastroenter ology* 1984;87: 1344-1350.
32. Chiu PJS, Nemulapalli S and Barnett A. Lysosomal enzyme release and ethanol-induced gastric lesions in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 1983;35:121-123.
33. Ohkawa H, Ohishi N and Yaki K. Assay for lipid peroxide in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal. Biochem.* 1979;95:351-358.
34. Ellman GL. Tissue sulfhydryl group. *Arch. Biochem. Biophys.* 1959;82:70-77.
35. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL and Randall RJ. Protein measurement with folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951;193:265-275.
36. 이상인. 본초학. 서울:의약사;1975,419, 464,384,386.
37. 전국한의과대학 본초학교수 공편저. 본초학. 서울:영림사;1991,294,419,362.
38. David R. Mechanistic toxicology : A radical perspective. *J. Pharm. pharma col.* 1989;41:505-511.
39. Barry H. Oxidants and human disease : Some new concepts. *FASEB. J.* 1987;1:358-364.
40. Ross D. Glutathione, free radicals and chemotherapeutic agents : Mechanism of free radical induced toxicity and glutathione dependent protection. *Pharmacol. Ther.* 1988;37(2):231-239.
41. Beauchamp C and Fridovich I. A mechanism for the production of ethylene from methional : The generation of the hydroxyl radical by xanthine oxidase. *J. Biol. Chem.* 1970;245: 4641-4646.
42. Simon RH, Scoggin CM and Patterson D. Hydrogen peroxide causes the fatal injury in human fibroblasts exposed to oxygen radicals. *J. Biol. Chem.* 1981;266:7181-7186.