

질경이가 실험적으로 유발된 흰쥐의 위염 및 위궤양에 미치는 영향

원영준 · 나명순 · 이명렬[†]

조선대학교 식품영양학과

Effects of Ethylacetate Fraction of Plantain (*Plantago asiatica L.*) on Experimentally-Induced Gastric Mucosal Damage and Gastric Ulcers in Rats

Young Jun Won, Myung Soon Na and Myung Yul Lee[†]

Dept. of Food and Nutrition, Chosun University, Gwangju 500-759, Korea

Abstract

Plantain has been used for antidiarrhea, antihemorrhage and the remedy of indigestion. Plantain was extracted with ethanol and fractionated systemically with n-hexane, chloroform, ethylacetate (EtOAC) and n-butanol. Antioxidant index (AI) was expressed as induction period of oil containing various fractions/induction period of oil of 600 ppm of EtOAC fraction was the highest among fractions *in vitro*. The protective effects of the EtOAC fraction of plantain (PE) administered 1 mL orally or intraduodenally on experimentally induced gastritis, gastric ulcer and gastric secretion were evaluated in rats. Sprague-Dawley rats weighing 250~300 g were divided into 4 groups; negative control group (CON), PE 200 mg/kg treated group (PEL), PE 400 mg/kg treated group (PEH) and positive control group (cimetidine 100 mg/kg-CMT or omeprazol 100 mg/kg treated group-OMT), respectively. PE significantly suppressed HCl-ethanol induced gastric lesions and indomethacin-induced gastric ulcers (administered subcutaneously) in rats. Specially PE 400 mg/kg showed significantly inhibitory effect, which was more potent than that of 100 mg/kg of commercial drug, cimetidine, and elevated an inhibitory effect to be close to the level in inhibitory ratio of omeprazol administered group in Shay's ulcer. On gastric secretion in pylorus ligated rat, PE 200 mg/kg and 400 mg/kg decreased the gastric volume and acid output, but did not show an apparent effect on pepsin activity. In addition, PE 400 mg/kg depressed gastric ulcers induced by water immersion stress and duodenal ulcers induced by cysteamine administered subcutaneously. These results suggest that the ethylacetate fraction of plantain can be used in prevention and treatment of experimentally induced gastric mucosal damage and ulcers.

Key words: plantain, gastric mucosal damage, gastric ulcers, cimetidine, omeprazol, cysteamine

서 론

소화성 궤양은 세계인구의 4~5%가 일생동안 한번 이상 경험하게 되는 가장 흔한 소화기질환으로 위 궤양, 십이지장 궤양 등이 있다. 과거에는 중년이후의 연령층에서 주로 발병하였으나 최근에는 문화의 발달, 복잡한 사회생활, 스트레스 등 여러 요인이 원인이 되어 연령층이 10대까지 낮아지고 있는 추세이다. 소화성 궤양의 주요 발병원인으로는 *Helicobacter pylori* 감염, 비스테로이드계 항염증소염제(non-steroidal antiinflammatory drug, NSAID) 등 약물의 과다복용, 불규칙한 식습관, 음주, 정신적·육체적 스트레스 등이 알려지고 있다(1). 현재 시중에서 판매되고 있는 소화성 궤양치료제중 공격인자 억제제로는 위액의 소화력을 억제시키는 항펩신제 및 위액을 중화시키는 NaHCO₃, MgO, CaCO₃,

Al(OH)₃ 등 제산제와 위액 분비를 억제시키는 항콜린제, 항가스트린제, 점막 마취제, muscarine receptor antagonist, H₂-receptor antagonist, H⁺K⁺-ATPase inhibitor 등이 있다(2). 방어인자 강화제로는 위점막 생성을 촉진시는 목적으로 사용되는 prostaglandin제제 등이 있다. NSAID에 의한 위 궤양 또는 위장점막 손상 등의 작용기전은 아직도 확실하게 규명되지 않았지만, 자유 라디칼에 의한 위점막 세포의 장해 및 여러 혈구 세포들의 기능변화에 의한 위점막 혈류량 감소와 혈관 내피세포의 손상이 상호 연관성을 가지고 진행된다고 보고되고 있다(3). 이런 활성화된 라디칼 종류들은 점막 투과도를 증가시키고 점막혈관에서의 혈류량도 감소시켜 위장질환을 악화시키는 것으로 보고되어 있다(4). Flavonoid 화합물은 항균작용, 항바이러스작용, 혈관계 조절작용, 강간 작용, 항염증 및 항알러지 작용, 항암작용, 면역조절작용 등

*Corresponding author. E-mail: mylee@mail.chosun.ac.kr
Phone: 82-62-230-7722, Fax: 82-62-225-7726

이 밝혀졌고, 그 작용기전이 활발하게 연구되고 있다(5,6). 이 밖에도 호중구의 cytokinesis 및 가수분해 효소들의 분비를 조절하고 항산화작용을 보이며, 라디칼 포획자로 작용하여 항염증 및 항돌연변이작용을 하고 있으며(7), 특히 염증 및 면역조절작용의 매개자로 작용하며 혈관 및 혈구에 다양한 활성을 가지는 prostaglandin, leukotriene의 생성을 조절하는 작용 등 많은 연구가 진행되고 있다(8). 최근 Lee(9)는 애엽의 추출성분중 메탄올분획에서 강력한 항궤양작용이 있음을 발견하였고, 이러한 항궤양작용을 나타내는 성분을 단리한 결과 flavonoid화합물인 eupatilin임을 확인하였다. 그 외 현재 천연물로서 현초, 인삼, 고삼, 도라지, 감잎, 양배추, propolis 등 여러 식용식물 및 약용식물들이 항궤양효능을 가진 재료로 빈번하게 사용되고 있으며 또한 이들에 대한 다양한 동물실험들이 행해지고 있다(10-13). 그러나 이 천연물들은 아직까지도 생리학적 및 독성학적 평가가 이루어지지는 않았지만 오랜 기간 동안 효능과 부작용 측면에서 검정이 축적되었다고 볼 수 있기 때문에 동물실험이나 인체실험 등 임상실험을 통하여 그 효과를 평가함은 건강 기능성 식품 및 의약품 개발의 가능성을 검토하는데 있어서 매우 의의가 클 것으로 생각된다. 질경이[*Plantago asiatica L.* 별명; 부이(不苡)차과로초(車過路草)]는 질경이과(Plantaginaceae)의 다년생 초본으로 도로와 전물주변의 귀화식물(歸化植物, naturalized plant)로서 인가식물(人家植物, rerural plant)이다. 한방 및 생약학에서는 차전초가 청열(淸熱), 양혈(涼血), 열독(熱毒)에 의한 용종(癰腫)의 해독제로, 혈림뇨혈(血淋尿血) 및 이뇨제, 위장약, 부인병, 늑막염 및 변비에 효과가 있는 것으로 보고되고 있으며(14), 질경이의 종자인 차전자(車前子)는 소염 및 이뇨[신농본초경(神農本草經)의 상품(上品)]작용이 있는 것으로 수록되어 있다. 주요성분으로는 iridoid 배당체인 aucubin, geniposidic acid, flavone배당체인 plantagoside, acetoside, plantaginin, homoplantagin, mucilage인 plantasan, plantago-mucilage A(L-arabinose, D-xylose, D-glucuronic acid, D-galacturonic acid 함유)와 그 외 choline, succinic acid, siringin, 불포화지방산, 필수아미노산 등이 다양 함유되어 있다(15,16). 따라서 본 연구에서는 *in vitro*에서 항산화력이 가장 우수한 질경이 EtOAC분획의 항궤양작용을 흰쥐의 여러 가지 실험적으로 유발된 위염 및 궤양모델에서 기존의 항위염 및 항궤양제와 효능을 비교하고 위액의 pH, 분비량 및 위산배출량에 미치는 영향 등의 일부 작용기전을 검토하고자 하였다.

재료 및 방법

실험재료

질경이는 2002년 9월 광주지역 인근 야산에서 자생하는 전초를 채취하고 수세후 음건한 것을 세절하여 시료로 사용하였다. 세절한 시료를 에탄올로 추출한 후 여과하고 여액을

농축하여 n-hexane, chloroform, ethylacetate 및 n-butanol로 계통분획·분리하여 각 분획을 45°C 수육상에서 rotary vacuum evaporator로 용매를 제거한 후 감압농축하고 전조시켰다. 각 분획물 일정량을 취하여 soybean oil에 첨가하여 분획물의 농도가 600 ppm이 되도록 조제한 후 Rancimat 676(Metrohm, Swiss)로 분획물을 첨가하지 않는 유지를 대조구로 하여 3회 반복 시험하여 항산화력을 상호 비교하였다. Antioxidant index(AI)는 각 분획물을 첨가한 실험구의 유도기간을 대조구의 유도기간으로 나눈 값으로 구하였다.

실험동물

실험동물은 체중 150~200 g의 Sprague-Dawley(SD)계 수컷 흰쥐로서 사육기간중 온도는 23±2°C, 상대습도는 40~70% 및 조명시간은 12시간(7:00~19:00)을 유지하여 2주간 고형배합사료(삼양사료)로 적응시킨 후 난괴법(randomized complete block design)으로 6마리씩을 한 군으로 음성대조군(실험적으로 유발된 위염이나 위궤양에 생리식염수 1 mL씩 투여, CON), 시료소량투여군(실험적으로 유발된 위염이나 위궤양에 질경이 아세테이트 200 mg/kg 1 mL씩 투여, PEL), 시료대량투여군(실험적으로 유발된 위염이나 위궤양에 질경이 아세테이트 400 mg/kg 1 mL씩 투여, PEH) 및 양성대조군(실험적으로 유발된 위염이나 위궤양에 cimetidine 혹은 omeprazol 100 mg/kg 1 mL씩 투여, CMT or OMP)의 4군으로 분류하여 cage에 1마리씩 넣어 실험하였다. 시료조제에서 질경이 EtOAC분획과 indomethacin은 생리식염수에 용해시킨 후 0.5% CMC에 혼탁시켜 사용하였고 기타 시료는 생리식염수에 용해하여 사용하였다. 투여방법은 유발법에 따라 경구투여, 십이지장내 투여 및 피하주사증 적합한 방법을 선택하여 실시하였고 사료 및 음료수는 자유로이 섭취도록 하였으며 실험 1시간전에 절수시켜 사용하였다.

HCl-EtOH위염

체중 275±24 g의 수컷 흰쥐 6마리씩을 1군으로 하여 24시간 절식시킨 후 Mizui와 Doteuchi(17)의 방법으로 실험하였다. 즉 질경이 EtOAC분획(200 mg/kg 혹은 400 mg/kg, 1 mL)을 경구투여한 후 30분에 HCl-EtOH(60% ethanol에 150 mM HCl을 함유) 1 mL를 경구투여하고 절식·절수하여 1시간동안 방치 후 에테르로 마취하여 위를 적출후 유문부를 결찰하고 위내에 2% formalin용액 10 mL를 넣어 10분간 고정한 후 대반부를 절개하여 micrometer가 부착된 입체현미경(×10) (ZEISS Stemi DV4, Germany)으로 발생된 손상길이(mm)를 측정하여 그 합을 손상 지수로 하였다. 양성대조약물로는 cimetidine(100 mg/kg, 1 mL)을 경구투여하였다. 본 실험에서 급성위염 유발물질로 HCl-EtOH을 사용한 것은 무수 EtOH를 산성화함으로서 위손상 정도를 높이기 위함이었고 60% ethanol을 사용하게 된 것은 Mizui와 Doteuchi(17)가 20%, 60% 및 80% ethanol을 사용했을 때 60%에서 매우 효과적이었다는 보고에 의한 것이다.

Indomethacin위궤양

체중 269 ± 32 g의 수컷 흰쥐 6마리씩을 1군으로 하여 24시간 절식시킨 후 Ueno 등(18) 및 Urushidani 등(19)의 방법으로 실험하였다. 즉, 질경이 EtOAC분획 200 mg/kg 혹은 400 mg/kg 1 mL를 경구투여한 후 30분에 indomethacin(25 mg/kg)을 피하주사하고 절식·절수하에서 7시간 동안 방치 후 에테르로 마취하여 위를 적출하였다. 손상지수는 HCl-EtOH 위염에서와 동일한 방법으로 실시하여 구하였다. 양성 대조약물로는 cimetidine 1 mL를 경구투여하였다.

Shay위궤양

Shay의 방법(20,21)에 준하였다. 즉, 체중 270 ± 25 g의 수컷 흰쥐 6마리씩을 1군으로 하여 24시간 절식시킨 후 개복하여 유문부를 결찰하고 질경이 EtOAC분획(200 mg/kg 혹은 400 mg/kg) 1 mL를 십이지장에서 위내로 주입하고 다시 봉합하였다. 절식·절수하에서 6시간동안 방치 후 에테르로 마취하여 위를 적출 후 위액은 모아 원심분리($4000 \times g$, 15 min)하였고 위는 2% formalin용액에 10분간 담구어 고정하고 대만부를 절개하여 발생된 궤양면적(mm^2)을 입체현미경($\times 10$)하에서 측정하여 궤양지수를 다음과 같이 6단계로 분류하여 위 손상의 정도를 index로 결정하였다. 즉, 선부위에 손상이 발생되지 않은 경우의 지수를 0, 손상면적의 합이 1~5 mm^2 인 경우 1, 6~10 mm^2 인 경우에 지수 2, 11~15 mm^2 인 경우에 지수 3, 16~20 mm^2 인 경우에 지수 4, 21~25 mm^2 인 경우 5, 26 mm^2 이상 또는 천공인 경우에 지수를 6으로 하여 평균을 구하였다. 양성 대조 약물로는 omeprazol(100 mg/kg, 1 mL)을 십이지장내로 투여하였다.

위액의 pH, 위액량, 총위산분비량 및 pepsin활성 측정
 상기의 Shay 위궤양 유발실험에서 얻은 위액을 원심분리($4000 \times g$, 15 min)하고 상징액을 수거하여 위액량을 측정하였다. 또한 위액 1 mL를 취하고 phenolphthalein을 지시약으로 하여 0.01 N-NaOH로 중화적정함으로써 총산도($\mu\text{Eq}/\text{mL}$)를 측정하였고, 총산도는 총위액량을 고려하여 총위산분비량($\mu\text{Eq}/6 \text{ hr}$)을 계산한 후 단위시간으로 환산하여 표기하였다(22). Pepsin활성은 Anson(23)의 방법에 준하여 측정하였다. 즉, 위액 0.01 mL와 25°C 헤모글로빈 기질용액 2 g을 0.06 N-HCl에 녹여 100 mL로 하고 pH 1.8에 맞춘 후 원심분리($4,000 \times g$, 15 min)하였다. 그 상징액 5 mL와 0.01 N-HCl 0.99 mL를 가하고 20분간 원심분리($4,000 \times g$, 15 min)한 후 상징액 5 mL를 취하고 0.5 N-NaOH 10 mL를 가한 다음 1 : 3으로 희석된 Folin-ciocalteau's agent 3 mL을 가하여 5~10분에 595 nm에서 흡광도를 측정하였다. 표준용액은 0.2 N-HCl에 용해시킨 tyrosine용액 1 mL에 0.2 N-HCl 4 mL를 가하여 0~1 mM의 농도를 조제하였고, pepsin활성은 mg tyrosine produced/hr로 표기하였다.

수침·구속 스트레스위궤양

최근 스트레스를 이용한 실험연구 모델의 많은 개발이 이

루어진 가운데, Lim 등(24)은 속박자체보다는 속박에 침수스트레스를 병행하면 궤양지수가 높게 나타난다고 보고하였다. 또한 이 실험은 흰쥐의 위궤양 유발에 있어서 속박뿐만 아니라 20°C 의 물에 8시간 정도의 침수 스트레스를 병행해야 궤양이 확실하게 유발된다고 하였다(25). 본 실험에서는 Takagi와 Okabe(26), Hayase와 Takeuchi(27)의 방법에 따라 245 ± 46 g의 흰쥐 6마리를 각 군으로 하여 24시간 절식시킨 후 질경이 EtOAC분획(200 mg/kg 혹은 400 mg/kg) 1 mL를 경구투여하고 30분이 지난 다음 stress cage에 넣어 겸상돌기가 물에 잠기도록 물 속에 넣고 수온을 $23 \pm 1^\circ\text{C}$ 로 유지하면서 10시간 동안 방치하였다. 에테르 마취하에서 위를 적출하여 2% formalin에 넣어 5분 동안 고정한 후 위의 대만부를 따라 절개하여 펼친 후에 입체현미경($\times 10$)하에서 발생된 궤양면적(mm^2)을 측정하고 HCl-EtOH 위염에 의한 위손상과 동일한 방법으로 위병변 억제율을 계산하였다. 양성 대조약물로는 omeprazol 1 mL를 경구투여하였다.

Cysteamine십이지장궤양

흰쥐에서 소화성 십이지장궤양을 유발하는 것은 쉬운 편이 아니어서 인체에서의 소화성 십이지장궤양과 병리학적 및 병태생리학적으로 닮은 결과를 얻기란 매우 어려운 것으로 보고되고 있다. 인위적인 십이지장궤양 유발에는 cysteamine 이외에도 propionitrile과 MPTP가 많이 사용되고 있으나(28,29) 이 중 cysteamine이 십이지장궤양을 가장 빠른 시간에 잘 유발시키기 때문에(30), 본 실험에서는 십이지장궤양 유발실험에 cysteamine을 사용하였다. 본 실험에서는 체중 270 ± 33 g의 수컷 흰쥐 6마리씩을 1군으로 하여 질경이 EtOAC분획(200 mg/kg 혹은 400 mg/kg) 1 mL를 경구투여하고 30분 후에 cysteamine(250 mg/kg)을 피하주사하였다. 그 후 18시간 절식시킨 후 에테르 마취하에 치사시켜 십이지장이 불은 채로 위를 적출하여 2% formalin으로 5분 동안 고정시킨 후 위는 대만부를 따라 절개하고 십이지장은 전벽부위에 따라서 절개하여 Robert 등(31)의 방법에 따라 궤양부위를 입체현미경($\times 10$)으로 측정하였다. 궤양지수를 면적(mm^2)으로 표시하였다. 양성 대조약물로는 omeprazol 1 mL을 경구투여하였다.

위염 및 위궤양의 억제율

각 시료의 위염 및 위궤양에 대한 억제효과는 유발실험에서 측정된 손상길이, 궤양지수 및 궤양면적을 다음과 같은 식으로 계산하여 억제율(%)로 나타냈다(32).

$$\text{Inhibition} = \frac{\text{lesion length (control)} - \text{lesion length (sample)}}{\text{lesion length (control)}} \times 100 \quad (\%)$$

통계처리

실험결과는 SPSS package를 이용하여 실험군당 평균 \pm 표준오차로 표시하였으며 통계적 유의성 검정은 일원배치분산분석(one-way analysis of variance)을 한 후 $p < 0.05$

수준에서 Tukey(T) test를 이용하여 상호 검정하였다.

결과 및 고찰

각 분획의 항산화력

질경이 에탄올추출물의 각 분획을 Rancimat법으로 측정한 항산화력은 Table 1과 같다. 각 분획의 AI는 EtOAC가 1.60, n-hexane이 1.17, n-BuOH가 1.12, water분획이 1.02 및 chloroform분획이 0.99순으로 질경이에 함유된 항산화물질은 EtOAC분획에 다량 이행됐음을 알 수 있었다.

HCl-EtOH위염에 대한 영향

질경이 EtOAC분획이 HCl-EtOH투여로 유발된 흰쥐의 급성위염에 미치는 영향을 나타낸 결과는 Fig. 1과 같다. 생리식염수만을 투여한 음성대조군(CON)은 60% HCl-EtOH

Table 1. Antioxidative activities of each fraction of plantain ethanol extract on soybean oil

Fraction	IP ¹⁾ (h)	AI ²⁾
Control	7.83	1.00
n-hexane	9.17	1.17
Chloroform	7.82	0.99
EtOAC	12.53	1.60
n-BuOH	8.82	1.12
Water	8.07	1.02

¹⁾Induction period (IP, hr) of oil was determined by Rancimat at 110°C for 3 times.

²⁾AI (antioxidant index) was expressed as IP of oil containing various fraction / IP of control oil.

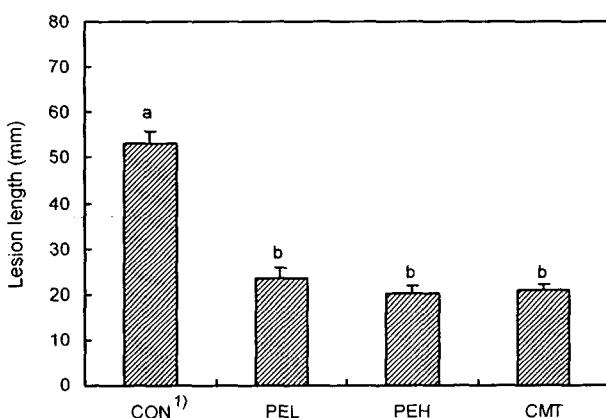


Fig. 1. Effect of plantain ethylacetate fraction on HCl-ethanol induced gastric lesions in rats.

Gastric lesions were induced by treatment of 1 mL of HCl-ethanol (60% ethanol + 5 mM HCl). Each sample was given orally (po) 1 hr before HCl-ethanol treatment. Animals were sacrificed 1 hr after HCl-ethanol treatment.

¹⁾CON: Saline (1 mL, id), PEL: Plantain EtOAC fraction dissolved in saline and suspensionized with 0.5% CMC (200 mg/kg, bw/day, 1 mL, id), PEH: Plantain EtOAC fraction dissolved in saline and suspensionized with 0.5% CMC (400 mg/kg, bw/day, 1 mL, id), CMT: Cimetidine dissolved in saline (100 mg/kg, bw/day, 1 mL, po). Bars are mean \pm SE of 6 rats per each group. Bars with different letters are significantly different ($p < 0.05$) between groups by Tukey test.

투여로 위체부와 위저부 등에 선명한 점막손상과 떠모양으로 선상의 출혈이 관찰되었는데 이는 Vahi 등(33)이 보고한 알풀에 의한 위손상의 육안소견과 일치하였으며, 이 결과는 glandular portion에 출혈에 의한 검붉은 선의 lesion이 발생된 것으로 보여진다. 또한 위 전체에 출혈성 점막손상이 관찰되었다. 그러나 질경이 EtOAC분획 투여군(PEL, PEH)에서는 용량에 관계없이 CON에 비해 억제율이 각각 55.7% 및 62.1%로 위점막 손상이 유의적으로 억제되었으며, 양성 대조약물로 사용된 cimetidine(60.5%)과 유사한 억제효과를 나타냈다. 대조약물인 cimetidine은 H₂수용체에 길항적으로 작용하므로써 항궤양효과를 나타내는 thiourea기가 없는 약한 imidazole 염기의 물질로서 베팘포의 histamine수용체에 직접 길항적으로 작용하여 위산분비를 억제하고 주간이나 야간의 기초위액분비를 억제시킬 뿐 아니라(34-37) 음식물, 가스트린, 저혈당 및 미주신경자극에 의한 위산분비도 억제시킨다고 알려져 있다(38,39). HCl-EtOH에 의한 위궤양은 에탄올이 위점막을 직접적으로 자극하여 점막하근층에 부종을 유발하고 국소적으로 일시적인 혀혈상태를 발생시키므로써 미세혈액순환이 정체되어 급성위염이 유발되고 또한 HCl이 위운동을 항진시켜 급성위염을 더욱 악화시키는 것으로 보고되었다(30). 또한 이 실험모델에서 60% HCl-EtOH이 위점막의 barrier를 파괴하여 H⁺이온의 역확산(back diffusion)을 유발하여 염증을 악화시키는 것으로 알려져 있다(31). 본 실험에서 질경이 EtOAC분획이 용량에 관계없이 대조군에 비하여 위점막의 손상을 유의적으로 억제시켰는데, 이는 Lee (9)가 애엽에서 얻은 CHCl₃분획이 HCl-EtOH로 유도한 위궤양에서 대조군에 비하여 유의성 있는 위병변 억제효과를 보였다는 보고와 일치하며, 이러한 작용은 위점막 표면에 도말하여 위점막에 대한 직접적인 자극을 차단하고 HCl-EtOH에 의한 위점막의 barrier를 보호하고 H⁺이온의 역확산을 방지하므로써 HCl에 의한 위운동 항진을 완화시켜 분비작용을 억제하는 것을 포함하여, 주로 산소 라디칼의 제거능에 기인한다고 알려져 있다(40).

Indomethacin위궤양에 대한 영향

최근 비스테로이드성 약물(NSAID)은 위장관의 점막손상을 유발하는 것으로 알려져 있는데 위장장애의 주된 원인의 하나로 산소라디칼이 관여하며, 그 주요 인자로 superoxide 등이 보고되고 있다. Superoxide(O₂⁻), hydrogen peroxide(H₂O₂), hydroxyl radical(OH) 등은 체내에 침투한 세균, 곰팡이류의 사멸, 표적세포의 파괴, 백혈구에서 분비한 주화성 물질, 단백분해효소 등의 저해제를 불활성화시키는데 관여한다고 보고되어 있다(41). 질경이 EtOAC분획이 NSAID 계 약물인 indomethacin투여로 유발된 흰쥐의 위궤양에 미치는 영향을 나타낸 결과는 Fig. 2와 같다. CON은 indomethacin을 투여한 3시간 후부터 위점막이 침식되어 위궤양이 유발되었는데 이 궤양은 glandular portion에 출혈에 의한 검붉은 선 및 깊게 패인 lesion이 발생되었고 검붉은 선이 길게

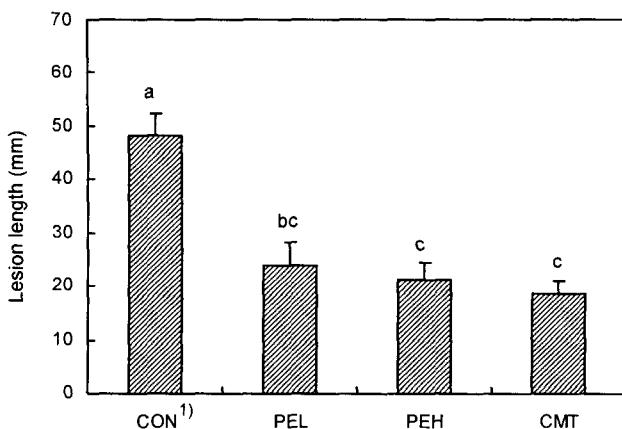


Fig. 2. Effect of plantain ethylacetate fraction on indomethacin-induced gastric ulcers in rats.

Gastric ulcers were induced by giving indomethacin (35 mg/kg, sc). Each sample was given orally 10 min before the subcutaneous administration of indomethacin. Animals were sacrificed 7 hr after indomethacin treatment.

¹⁾See the legend of Fig. 1.

Bars are means \pm SE of 6 rats per each group. Bars with different letters are significantly different ($p < 0.05$) between groups by Tukey test.

나타난 것이 특징적이었다. 이는 Whittle(42) 및 Kent 등(43)의 보고처럼 indomethacin 투여로 위의 점막하층까지 손상되어 나타난 형태로서 prostaglandin의 생합성이 억제되어 나타난 결과로 보고되고 있으며 이와 같은 위궤양은 여러 가지 prostaglandin과 동시에 투여하면 점막침식이 방지되는 것으로 알려지고 있다(44-46). 그외 aspirin, indomethacin, phenylbutazone 이외의 비스테로이드성 소염제도 실험동물에서 뿐 아니라 사람의 위장관에도 궤양을 형성한다는 것이 밝혀져 있다(47). PEL 및 PEH는 억제율이 각각 50.4% 및 56.0%로 양성 대조약물군인 CMT의 위궤양 억제율(61.6%)에는 다소 미치지 못하였으나 CON에 비하여 유의성 있는 억제효과를 나타냈는데 이 결과는 Oshima 등(48)의 보고와 같아 indomethacin에 의해 유발된 위점막 손상이 질경이 EtOAC분획에 함유되어 있는 항산화물질에 의하여 억제된 것으로 여겨진다.

Shay궤양에 대한 영향

질경이 EtOAC분획이 흰쥐의 유문부를 결찰하여 유발된 Shay궤양에 미치는 영향을 나타낸 결과는 Fig. 3과 같다. Shay궤양은 유문부결찰에 의한 위액의 저류와 위산분비의 항진에 의하여 공격인자와 방어인자의 불균형으로 유발되는 소화성 궤양을 말하는데, acetylcholine, gastrin, histamine, pepsin, 위산, 담즙산 등을 점막에 대한 공격인자로 작용을 하고, 점막손상에 대한 방어인자로는 점액분비, 중조, 점막혈류 및 빠른 손상세포 수복 등이 있으며, 이밖에도 점액과 prostaglandin 등이 소화성 궤양의 방어인자로 작용한다. PEL은 궤양억제율이 37.9%로 CON에 비하여 Shay위궤양을 억제하였으나 유의성 있는 효과는 아니었으며 용량을

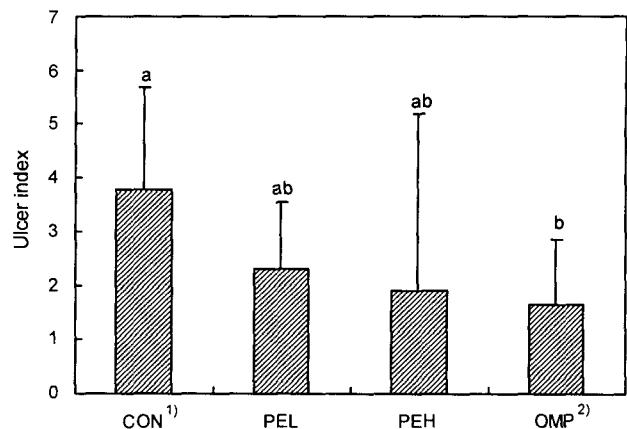


Fig. 3. Effect of plantain ethylacetate fraction on gastric ulcer in pylorus ligated in rats.

Each sample was given intraduodenally immediately after pylorus ligation. Animals were sacrificed 6 hr after pylorus ligation.

¹⁾See the legend of Fig. 1.

²⁾OMP: Omeprazol dissolved in saline (100 mg/kg, bw/day, 1 mL, id).

Bars are means \pm SE of 6 rats per each group. Bars with different letters are significantly different ($p < 0.05$) between groups by Tukey test.

증량하여 투여한 PEH(400 mg/kg)는 48.9%로 양성 대조약물인 omeprazol군의 저해효과(55.6%)에 근접하였다. 양성 대조약물로 사용된 omeprazol은 공격인자 억제와 방어인자 강화제로서 H^+K^+ -ATPase와 비경쟁적 길항작용을 나타내는 궤양치료제로 강력한 위산분비 억제기능을 가지고 있으며(12), 설치류에서 omeprazol을 경구 투여한 경우 LD₅₀은 4 g/kg 이상이고 정맥주사하면 LD₅₀은 80 mg/kg 이상으로 급성 독성이 매우 낮으며 in vivo와 in vitro에서도 변이원성이 나타나지 않는 것으로 보고되고 있다(49).

위액의 pH, 위액량 및 총위산분비량에 대한 영향

흰쥐의 유문부를 결찰한 후 유발된 Shay궤양에 질경이 EtOAC분획을 투여하여 6시간이 지난 다음 위내에서 공격인자인 위산의 작용과 방어인자인 위점막의 산생성량에 미치는 영향을 알아보기 위하여 위액의 pH, 위액량, 총위산분비량 및 pepsin활성을 측정한 결과는 Table 2와 같다. 질경이 EtOAC분획을 용량별로 투여했을 때 위액의 pH는 CON에 비해 약간 감소경향을 나타내었으나 정상 범위내로 유의성은 인정되지 않았으며 양성 대조약물군인 OMP는 유의적으로 위액의 pH를 감소시켰다. 위액량 및 총위산분비량의 경우, CON에 비하여 PEL 및 PEH가 각각 33.8%와 38.7%의 감소효과를 나타냈으나 유의성은 없었으며 양성 대조약물인 omeprazol만큼 뚜렷한 효과는 볼 수 없었다. 성인은 하루에 1.5 L정도의 위액을 분비하고 건강한 위에서는 본래 자연 치유적인 경향이 강하여 생체조절기구로 자동 조절되나 공격인자와 방어인자의 불균형이 심할 경우나 또는 점막의 저항성, 점액분비의 감소 및 점막 혈류장애 등으로 인하여 방어기능이 저하되면 위액량이 정상이거나 결핍될지라도 소화성

Table 2. The effect of plantain ethylacetate fraction on gastric secretion in pylorus ligated rats

Treatment ¹⁾	Dose (mg/kg, id)	No. of rats	pH	Volume (mL/6 hr, means \pm SE)	Acid output (μ Eq/6 hr, means \pm SE)	Pepsin activity (μ g tyrosine/mL, means \pm SE)
CON	-	6	1.25 \pm 0.08 ^{2)a3)}	5.1 \pm 0.7 ^a	597.6 \pm 103.3 ^a	11.24 \pm 3.28
PEL	200	6	1.85 \pm 0.32 ^a	4.8 \pm 0.7 ^a	395.1 \pm 159.2 ^a	9.35 \pm 2.14
PEH	400	6	1.65 \pm 0.08 ^a	3.9 \pm 1.2 ^a	365.4 \pm 318.2 ^a	8.76 \pm 5.21
OMP	100	6	2.65 \pm 0.62 ^b	2.1 \pm 0.3 ^b	299.8 \pm 78.6 ^b	8.50 \pm 4.10

Following pylorus-ligation under ether anesthesia, animals were sacrificed 6 hr later with full anesthesia. The stomachs were excised and the gastric juice was collected. Following centrifugation of gastric fluid ($4000 \times g$, 15 min), the volume of gastric juice and pH were determined. The activity was measured by titrating with 0.01 N-NaOH using phenolphthalein as indicator. The test sample was given intraduodenally (id) immediately after pylorus-ligation.

¹⁾See the legend of Fig. 1 & 3.

²⁾Values are means \pm SE of 6 rats per each group.

³⁾Values with different superscripts in the same column are significantly different ($p<0.05$) between groups by Tukey test.

궤양이 발생된다. 또한 화학전달 물질인 acetylcholine, gastrin, histamine receptor가 존재하여 이를 물질이 벼세포를 자극하여 위산을 생성하는데 관여한다고도 알려져 있다(50). 본 실험에서 질경이 EtOAC분획과 양성 대조약물투여로 CON에 비해 각각 약 17%, 22% 및 24%의 pepsin 활성저해 효과를 나타냈으나 전군에서 유의성 있는 변화는 아니었다. Pepsin은 출혈 등의 합병증을 동반한 소화성 궤양의 경우 위액 산도 조절의 판정 기준으로 자주 이용되고 있는 효소로, 포유동물의 위액내에 존재하며 위점막의 주세포에서 불활성화된 형태(pepsinogen)로 유리되나 위내로 분비되면 pH 1.8~2.0인 위산이나 이미 활성화된 pepsin에 의하여 자가촉매되어 pepsin으로 변하여 강력한 단백질분해작용을 나타내므로 전처리과정에서 pH를 조정하기 위해 HCl을 첨가하는 과정을 거쳤다. 또 위액의 pH가 4이상으로 상승하면 pepsin의 단백질 분해효과는 현저히 감소되기 때문에 pH 4이상의 유지가 필요하며, pH 6이상일 때 비가역적으로 불활성화하게 된다. 그러나 위궤양중에는 위액의 산도에 변화를 일으키지 않으면서 발생되는 위궤양도 임상적으로 발견되면서 공격 인자로서 pepsin의 역할도 중요시되고 있다(51).

수침·구속 스트레스위궤양에 대한 영향

질경이 EtOAC분획이 수침·구속 스트레스로 유발되는 위궤양에 미치는 영향을 나타낸 결과는 Fig. 4와 같다. 본 실험에서 속박과 침수 스트레스를 가한 전 실험군의 위점막상태를 조사한 결과 출혈을 동반한 궤양이 형성됨을 관찰할 수 있었고 대부분의 궤양은 위선에 생겼으나 유문부와 식도 부근에서는 거의 궤양을 관찰할 수 없었다. 대조군의 경우 깊고 넓은 궤양이 다수 관찰되었으며 여러 개의 궤양이 모여있는 경우가 많았고 출혈소견이 없이 깊은 궤양도 가끔 관찰되었다. 궤양이 대부분 위선에 고루 분포되어 있었으며 미란성 출혈도 관찰되었다. 이 결과를 Suwa 등(52)은 수침·구속 스트레스 위궤양은 미주신경을 흥분시켜 위산분비 항진, 위운동 항진, 혈류장애 등을 유발하고 이로 인하여 위궤양이 형성된다고 보고하였다. 또한 Kitagwa 등(24)에 의하면 건전한 위점막을 유지하기 위해서는 풍부한 혈액의 공급, 보호성

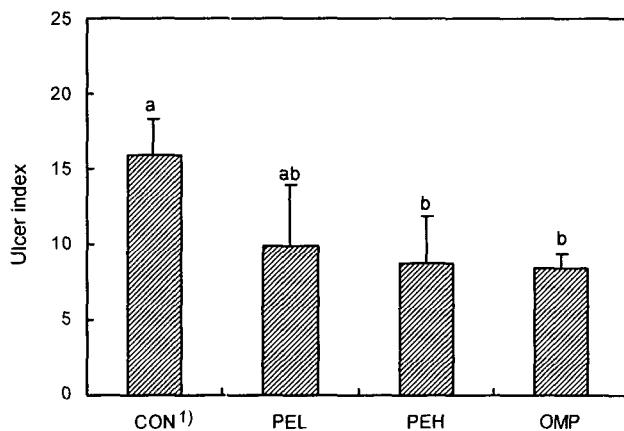


Fig. 4. Effect of plantain ethylacetate fraction on water immersion stress-induced gastric ulcers in rats.

Gastric ulcers were induced by immersing animals into the water bath ($23 \pm 1^\circ\text{C}$) up to the xiphoid process. Each sample was given orally 10 min before stress. Animals were sacrificed 10 hr after immersion into the water bath.

¹⁾See the legend of Fig. 1 & 3.

Bars are means \pm SE of 6 rats per each group. Bars with different letters are significantly different ($p<0.05$) between groups by Tukey test.

점액의 분비 및 표면의 안정을 유지하기 위한 상피세포의 빠른 수복이 필수요건이며, 그 중 스트레스에 의한 위병변을 설명하는데 있어서 중요하게 대두되고 있는 것이 위점막 혈류의 흐름의 감소이다. 이러한 스트레스하에서 발생되는 위점막 미세순환의 장애에서 혈액점도가 중요한 역할을 한다고 알려져 있다(29). PEL 및 PEH에서도 역시 출혈을 동반한 궤양이 관찰되었으나 CON에 비하여 궤양 깊이가 다소 얕았다. 양성 약물대조군인 OMP도 궤양 형성이 시료투여군(PEH)에 비하여 다소 적었으나 군데 군데 점상출혈이 존재하였다.

Cysteamine십이지장궤양에 대한 영향

흰쥐에 스트레스성 궤양유발제인 cysteamine을 피하주사하고 질경이 EtOAC분획을 투여 후 18시간 동안 절식시킨 다음 위 및 십이지장을 적출하여 십이지장 궤양의 형성을 관찰한 결과는 Fig. 5와 같다. CON의 경우 유문부에서 1 cm 부위인 십이지장구부 점막면에 적갈색 변조의 궤양이 관찰되었

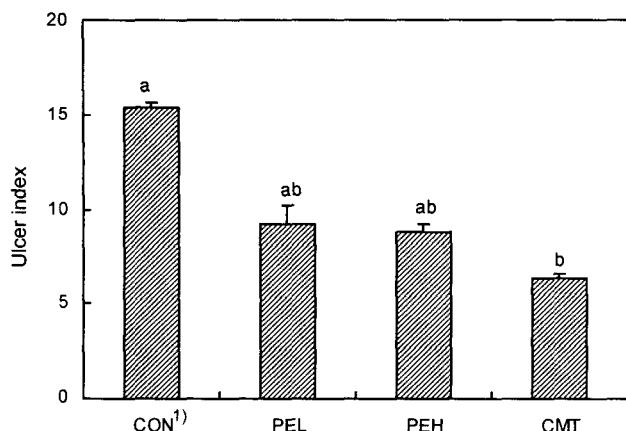


Fig. 5. Effect of plantain ethylacetate fraction on cysteamine induced gastric lesions in rats.

Gastric lesion were induced by giving cysteamine (250 mg/kg, sc). Each sample was given orally after cysteamine was administered subcutaneously. After animals were fasted for 18 hrs.

¹⁾See the legend of Fig. 1.

Bars are means \pm SE of 6 rats per each group. Bars with different letters are significantly different ($p < 0.05$) between groups by Tukey test.

다. 흰쥐에 cysteamine을 투여하면 위산분비가 증가되고 혈중 가스트린농도가 상승되어 위내용물의 배출시간이 지연되므로써 십이지장 근위부 상피세포 용모의 흡수능이 저하되며 그 결과 HCO_3^- 분비가 증가하게 된다. 이 결과 십이지장의 산증화능 감소로 cysteamine투여 3~4시간 후에 십이지장의 pH가 감소되기 시작하고 십이지장강내로 H^+ 가 역학산하게 되어 십이지장궤양이 발생된다고 보고되었다(53). 이와 같은 보고 이후 cysteamine은 신경내분비학적으로 somatostatin 이외에도 중추신경계의 신경전달물질 및 여러 가지 뇌하수체호르몬에 작용효과를 나타내는 것으로도 알려져 있다(54). CMT는 유발된 십이지장궤양을 CON에 비해 약 59% 정도 억제하여 우수한 항궤양효과를 나타냈고 시료투여군인 PEL 및 PEH는 CMT보다 억제효과가 우수하지는 않았으나 약 40~43%정도의 억제율을 나타냈다. 본 실험에서 질경이 EtOAC분획 투여로 CON에 비하여 십이지장구부 점막면에 유발된 적갈색 변조의 색갈도 열어지고 궤양지수도 줄어들어 궤양억제효과를 나타냈는데 이는 질경이 EtOAC분획이 십이지장의 방어인자로 생리활성을 발휘함으로서 cysteamine에 대한 감수성을 완화시킨 가능성이 시사된다.

요 약

본 실험에서는 흰쥐에서 실험적으로 급성위염, 위궤양 및 십이지장궤양을 유발하고 질경이 에틸아세테이트분획을 투여하여 항위염 및 항위궤양작용에 미치는 영향을 검토하였던 바 다음과 같은 결과를 얻었다. 1. 질경이 에탄올추출물을 n-hexane, chloroform, ethylactae 및 n-butanol로 계통분획하고 농축하여 *in vitro*에서 항산화력을 측정한 결과 ethyl-

acetate분획이 가장 우수하였다. 2. 질경이 에틸아세테이트분획(PEL 및 PEH)은 HCl-ethanol에 의한 위점막 손상에서 대조군(CON)에 비하여 각 용량별로 55.7% 및 62.1%의 유의적인 항위염작용을 나타냈으며, 특히 고용량투여군인 PEH의 경우 양성 대조약물투여군(60.5%)보다 우수한 효과를 나타냈다. 3. Indomethacin에 의해 유발된 위궤양에서, PEL 및 PEH는 양성 대조약물군인 CMT의 위궤양 억제율(61.6%)에는 다소 미치지 못하였으나 CON에 비하여 유의성있는 억제효과를 나타냈다. 4. Shay위궤양에서, 질경이 에틸아세테이트분획 200 mg/kg을 십이지장에서 위내로 투여하였을 때 궤양억제율이 37.9%로 CON에 비하여 Shay위궤양을 억제하였으나 유의성있는 효과는 아니었으며 용량을 증량하여 투여한 PEH(400 mg/kg)는 48.9%로 양성 대조약물인 omeprazol을 투여한 OMP의 저해효과(55.6%)에 근접하였다. 5. 질경이의 에틸아세테이트분획을 용량별로 투여했을 때 위액의 pH가 대조군에 비해 약간의 감소되었으나 정상 범위내로 유의성은 인정되지 않았고 양성 대조약물군인 OMP는 유의적으로 위액의 pH를 유의성있게 감소시켰다. 위액량 및 총위산분비량의 경우, 대조군에 비하여 PEL 및 PEH가 각각 33.8%와 38.7%의 감소효과를 나타냈으나 유의성은 없었으며 양성 대조약물인 omeprazol만큼 뚜렷한 효과는 볼 수 없었다. 6. Pepsin활성에서, 질경이 에틸아세테이트분획과 양성 대조약물투여로 pepsin 활성이 대조군에 비해 각각 약 17%, 22% 및 24%의 활성저해 효과를 나타냈으나 전군에서 유의성있는 변화는 아니었다. 7. 구속·수침스트레스에 의해 유발된 궤양의 경우, PEL 및 PEH에서도 출혈을 동반한 궤양이 관찰되었으나 CON에 비하여 궤양의 깊이가 다소 얕았지만 유의적인 효과는 아니었다. 양성 약물대조군의 경우 궤양의 형성이 CON과 PEL 및 PEH에 비하여 궤양형성의 부분이다소 적었으나 점상출혈이 존재하였다. 8. Cysteamine에 의해 유발된 십이지장궤양에서, CMT가 52.2%의 유의한 궤양억제율을 나타냈고 PEH의 경우 유의성은 없었으나 약 43%의 궤양억제율을 나타냈다.

감사의 글

본 연구는 목포대학교 식품산업기술연구센터 연구비 지원에 의하여 이루어진 연구결과의 일부이며, 이에 감사를 드립니다.

문 현

1. Halter F. 1995. Pathology of peptic ulcer disease. In *Sucralfate*. Hollander D, Tygat GNJ, eds. Plenum Medical Co., New York. p 1-13.
2. Park KH, Cha SM, Choi JS, Ki ND. 1983. Evaluation of neutralizing capacities of antacid products. *Yakhak Heoeji* 27: 13-22.
3. Yoshikawa T, Ueda S, Naito Y, Takahashi S, Oyamada H,

- Morita Y, Yoneta T, Kondo M. 1989. Role of oxygen-derived free radicals in gastric mucosal injury induced by ischemia or ischemia-reperfusion in rats. *Free Rad Res Comm* 7: 285-291.
4. Amellal M, Bronner C, Briancon F, Haag M, Anton R, Landry Y. 1985. Inhibition of mast cells histamine release by flavonoids and bioflavonoids. *Planta Med* 45: 16-20.
 5. Middleton E, Kandaswami C. 1992. Effects of flavonoids on immune response and inflammatory cell functions. *Biochem Pharmacol* 43: 1167-1179.
 6. Okura A, Arakawa H, Yoshinari T, Monden Y. 1988. Effects of genistein on topoisomerase activity and on the growth of Ha-ras-transformed NIH 3T3 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 157: 183-189.
 7. Salim AS. 1989. Role of oxygen-derived free radicals in the mechanism of chronic gastric ulceration in the rat: Implications for cytoprotection. *Digestion* 43: 113-119.
 8. Bolton JP, Palmer D, Cohen MM. 1978. Stimulation of mucus and non-parietal cell secretion by E₂ prostaglandins. *Dig Dis* 23: 359-364.
 9. Lee EB. 1995. The effect of Artemisia Herba on gastric lesion and ulcers in rats with isolation of eupatilin. Unesco Regional Seminar on the Chemistry, Pharmacology and clinical use of flavonoid compounds. Oct. 11-15, Chungnam National University, Daejon, Korea. p 13-20.
 10. Lee JS. 1996. A mechanism of gastric antiulceration by the extract of *Artemisiae argyi*. *MS Thesis*. Choongbuk National University.
 11. Oh J. 1980. Effect of Sophorae Radix methanol Ex. on the experimentaly induced gastric ulcer in rats. *MS Thesis*. Chosun University.
 12. Kim EJ. 1997. A study on the antigastric and antiulcer effects of propolis extract and its effective compounds. *PhD Thesis*. Duksung University.
 13. Song YO. 1995. The antigastric and antiulcer action og the extract of *Panax ginseng* Radix. *MS Thesis*. Duksung University.
 14. Lee SJ. 1966. *Korean folk medicine*. Publishing center of Seoul National University, Seoul. p 130.
 15. Park JH, Lee JK. 2000. *The encyclopedia of medicinal plants*. Shinil books Co., Seoul.
 16. Park CH. 1996. A taxonomic and systematic study of Genus *Pantago* in Korea. *MS Thesis*. Korea University.
 17. Mizui T, Doteuchi M. 1983. Effect of polyamines on acidified ethanol-induced gastric lesion in rats. *Jpn J Pharmacol* 33: 939-945.
 18. Ueno N, Suzuki, Okabe S. 1977. Effects of meta-magnesium aluminosilicate. Extract of Licirice root and their combination on various experimental gastric ulcers. *Clinical Pharmacol* 113: 519-523.
 19. Urushidani T, Okabe S, Takeuchi K, Takagi K. 1977. Effects of various amino acids on indomethacin-induced gastric ulcers in rats. *Japan J Pharmacol* 27: 316-319.
 20. Shay H, Kormaroff SA, Fels SS. 1945. The experimental gastric ulcers in rats. *Gastroenterology* 5: 43-51.
 21. Shay H, Kormaroff SA, Fels SS, Meramze D, Gruenstein M, Siplet H. 1945. A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterol* 5: 43-61.
 22. Olbe L, Haglund U, Leth R, Lind T, Cedergerg C, Ekenved G, Elander B, Fellenius E, Lunborg P, Wallmark B. 1982. Effect of substituted benzimidazole (H 149/94) on gastric acid secretion in humans. *Gastroenterology* 83: 193-198.
 23. Anson ML. 1938. The estimation of pepsin, trypsin, papain and cathepsin with hemoglobin. *J Gen Physiol* 22: 79-85.
 24. Lim YK, Lee JK, Lee YS. 1990. The study of new model for stress-induced gastric ulcer in rats. *Kor J Food Hygiene* 5: 187-196.
 25. Kitagwa H, Fujiwara M, Osumi Y. 1973. Effects of water-immersion stress on gastric secretion and mucosal blood flow in rats. *Gastroenterology* 77: 298-302.
 26. Takagi K, Okabe S. 1968. The effect of drugs on the production and recovery process of the stress ulcer. *Japan J Pharmacol* 18: 9-18.
 27. Hayase M, Takeuchi K. 1986. Gastric acid secretion and lesion formation in rats under water-immersion stress. *Dig Dis Sci* 31: 166-171.
 28. Briden S, Flemstroim G, Kivilaaakso E. 1985. Cysteamine and propionitrile inhibit the rise of duodenal mucosal alkaline secretion in response to luminal acid in rats, *Gastroenterology* 88: 295-306.
 29. Keshavarzian A, Wibowo A, Gordonn JH, Fields JZ. 1990. MPTP-induced duodenal ulcers in rat. *Gastroenterology* 98: 554-563.
 30. Ishii T, Fujii Y, Homma M. 1976. Gastric acid stimulating action of cysteamine in the rat. *Eur J Pharmacol* 36: 331-336.
 31. Robert A, Zamins JE, Lan caster C, Hancher AJ. 1979. Cytoprotection by prostaglandsins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury. *Gastroenterology* 77: 433-443.
 32. Kurebatashi Y, Ikeda T, Osada Y. 1988. Cytoprotective action of cetrexate against HCl-ethanol induced gastric lesion in rats. *Japan J Pharmacol* 46: 17-25.
 33. Vahi R, Guttmann FM, Mimaker B. 1979. Mechanism of cytoprotective effects of PGE₂. *Surg Forum* 30: 332-334.
 34. Hung CR, Lee C H. 1991. Protective effect of cimetidine on tannic acid-induced gastric damage in rats. *J Pharm Pharmacol* 43: 559-561.
 35. Henn RM, Isenberg JI, Maxwell V, Sturdevant RAL. 1975. Inhibition of gastric acid secretion by cimetidine in patients with duodenal ulcer. *N Engl J Med* 293: 391-375.
 36. Pounder RE, Williams JG, Russell REC. 1976. Inhibition of food stimulated gastric acid secretion by cimetidine. *Gut* 17: 161-168.
 37. Binder HJ, Donaldson RM. 1978. Effects of cimetidine on interinsic factor and pepsin secretion in man. *Gastroenterol* 4: 371-375.
 38. Lichtenberger LM. 1982. Importance of food in the regulation of gastrin release and formation. *Am J Physiol* 243: 429-441.
 39. Oates PJ, Hakkinen JP. 1988. Studies on the mechanism of ethanol-induced gastric damage in rats. *Gastroenterology* 94: 10-21.
 40. Mattsmoto T, Moriguchi T, Yamada H. 1993. Role of polymorphonuclear leucocytes and oxygen derived free radicals in the formation of gastric lesions induced by HCl/EtOAC, and possible mechanism of protection by antiulcer polysaccharide. *J Pharm Pharmacol* 45: 535-539.
 41. Takeuchi K, Ueshima K, Hironaka Y, Fujioka Y, Matsumoto J, Okabe S. 1991. Oxygen free radicals and lipid peroxidation in the pathogenesis of gastric mucosal lesions induced by indomethacin in rats. *Digestion* 49: 175-184.
 42. Whittle BJR. 1977. Mechanisms underlying gastric mucosal damage induced by indomethacin and bile-salts, and the actions of prostaglandin. *Br J Pharmacol* 60: 455-460.
 43. Kent TH, Cardelli RM, Stamier FW. 1969. Small intestinal ulcers and intestinal flora in rats given indomethacin. *Am J Path* 54: 237-249.
 44. Guslandi M. 1985. Ulcer-healing drugs and endogeneous prostaglandin. *Int J Clin Pharm Ther Toxicol* 23: 398-402.
 45. Halter F. 1954. Both topical and systemic treatments with

- 16, 16-dimethyl prostaglandin E2 are tropic to rat gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol* 19: 47-53.
46. Reinhart WH, Muller O, Halter F. 1983. Influence of long-term 16, 16-dimethyl prostaglandin E2 treatment on the rat gastrointestinal mucosa. *Gastroenterology* 85: 1003-1010.
47. Whittle BJR. 1976. Relationship between the prevention of rat gastric erosions and the inhibition of acid secretion by prostaglandins. *Eur J Pharmacol* 40: 233-239.
48. Oshima A, Asayama K, Sakai N, Kitajima M. 1990. The role of endogenous free radical scavenger on tissue recovery in the experimental ulcer model. *J Clin Gastroenterol* 12: 58-64.
49. Ekman L, Hansson E, Havu N, Carlsson E, Lundberg C. 1985. Toxicological studies on omeprazole. *Scand J Gastroenterol* 20: 53-65.
50. Okabe S, Jino H, Nishida A. 1985. Effects of 15 (R)-15-methyl prostaglandin E₂ (Arbaprostil) on gastric secretion and various gastric lesions induced in rats. *Jpn J Pharmacol* 40: 329-337.
51. Sciffers MJ, Segal ML, Miller LL. 1963. Separation of pepsinogen I, pepsinogen II, and pepsinogen III from human gastric mucosa. *Am J Physiol* 205: 1106-1111.
52. Suwa T, Fukushima K, Koyogoku K. 1984. Effect of anti-ulcer agent, 2'-carboxymethoxy-4,4'-bis(3-methyl-2-butenyloxy) chalcone (SU-88), on the biosynthesis of gastric sulfated mucosubstances in restrained and water-immersed rats. *Japan J Pharmacol* 34: 89-94.
53. Flemstrom G, Ganrner A. 1983. Gastroduodenal HCO₃⁻ transport characteristics and proposed role acidity regulation and mucosal protection. *Am J Physiol* 242: G183-G186.
54. Hahn KB, Lee SI, Yim DS, Kim WH. 1992. Influence of various factors on cysteamine-induced duodenal ulcers in the rats. *Korea J Gastroenterology* 24: 743-752.

(2004년 1월 7일 접수; 2004년 4월 2일 채택)