

二陳湯이 정상 및 위 유문부가 부분폐색된 흰 쥐의 위 운동성에 미치는 효과

한숙영, 윤상협

경희대학교 한의과대학 비계내과학교실

Effect of *Yijin-tang* on Gastric Motility between Normal Intact and Partial Pyloric Obstructed Rats

Sook-young Han, Sang-hyub Yoon

3rd Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Kyung-hee University

ABSTRACT

Objectives : This study was aimed to investigate the effect of *Yijin-tang* on gastric motility and its mechanism of action in normal intact and partial pyloric obstructed rats.

Methods : Gastric emptying was measured by the number of glass beads expelled from the stomach (containing one hundred of glass beads, \varnothing 1mm) in 1 hour or 2 hours after glass beads and test drugs (normal saline, *Yijin-tang* 90mg/kg, *Yijin-tang* 270mg/kg) administration in normal intact and partial pyloric obstructed rats. In another series of experiments to evaluate the mechanism of *Yijin-tang* 270mg/kg under delayed conditions, normal intact rats were treated with atropine sulfate (1mg/kg.s.c.), cisplatin (10mg/kg.i.p.), quinpirole HCl (0.3mg/kg.i.p.) and NAME (NG-nitro-L-arginine methyl ester, 75mg/kg.s.c.), respectively.

Partial pyloric obstructed rats were modified by wrapping the nonabsorbable rubber ring (D:6mm, W:4mm, T:1mm) around the 1st portion of the duodenum for 8 weeks.

The myoelectrical activity of the gastric smooth muscle was recorded by a bipolar electrode placed at the abdominal surface in normal intact and partial pyloric obstructed rats. The gastric myoelectrical activity was measured for 30 minutes before and after orogastric administration of each solution (normal saline, *Yijin-tang* 270mg/kg) and expressed as dominant frequency, percent of normogastria and power ratio.

Results : *Yijin-tang* improved gastric emptying more than normal saline in normal intact ($p<0.001$) and partial pyloric obstructed rats ($p=0.002$).

Under the delayed gastric emptying induced by atropine sulfate, cisplatin, quinpirole HCl and NAME, *Yijin-tang* enhanced gastric emptying significantly in the cisplatin treated group ($p<0.001$), but didn't in other treated groups.

Administration of *Yijin-tang* 270mg/kg has no significant effect on the myoelectrical activity of the gastric smooth muscle in both normal intact rats and partial pyloric obstructed rats.

Conclusions : *Yijin-tang* seems to stimulate the gastric motility through suppressing the 5HT₃ receptor and promoting the antroduodenal flow. We expect that *Yijin-tang* would be effective especially in dysmotility-like functional dyspepsia with partial pyloric obstruction or the side effects of cisplatin such as nausea, vomiting, abdominal discomfort, and delay of gastric emptying.

Key words : *Yijin-tang*, gastric emptying, partial pyloric obstruction, gastric myoelectrical activity, rat

· 교신저자: 윤상협 서울특별시 동대문구 회기동 1번지
경희의료원 한방 3내과
TEL: 02-958-9142 FAX: 02-958-9136
E-mail: sandrock58@nate.com

I. 緒論

二陳湯은 宋代 이후 痰飲病證을 治療하는 기본처방으로서 현재에도 임상에 널리 응용되고 있다^{1,2}. 痰飲이란 체내 수액대사 장애로 말미암아 留滯된 水濕이 凝聚되어 형성된 유무형의 병리산물이다³. 痰飲의 생성은 脾肺腎 三臟의 기능실조와 관련이 있는데 그 중에서도 脾胃의 運化水濕의 失調가 가장 핵심적인 病因病理가 된다^{3,4}. 七情, 飲食 및 外感 등의 病因에 의해 脾胃의 運化기능이 실조되면 수곡이 정체되어 痰飲이 형성되고, 형성된 痰飲은 腸胃, 肺 뿐 아니라 인체 모든 곳에 흘러 들어가 병을 유발하게 되며, 眩暈, 頭重, 心悸短氣, 惡心嘔吐, 神昏 등 각종 질병의 중요한 원인이 된다³⁻⁵. 소화기 질환에서 痰飲은 痞滿, 噯氣, 吞酸, 嘈雜, 惡心嘔吐, 腹痛, 泄瀉 등의 증상을 유발하며, 二陳湯은 이러한 소화기질환의 병증을 치료하는데 사용되어 왔다^{2,6}.

따라서 소화기에 대한 二陳湯의 효능은 여러 연구자에 의하여 규명되었다. 실험 연구에서 二陳湯은 흰 쥐의 gastrin, uropepsin, histamine, somatostatin의 분비를 촉진시키고^{7,8,10}, indomethacin으로 유발된 흰쥐의 위점막 손상을 치료하는데 효과가 있는 것으로 보고되었다⁹. 임상에서는 二陳湯加味方이 기능성 소화불량증 환자의 임상증상을 호전시켰다는 보고도 있다¹¹.

脾胃의 運化기능은 현대적 개념으로 볼 때 영양의 소화 흡수 수송을 포괄한다¹². 일반적으로 소화는 소화기계의 여러 물리적 및 화학적 방법의 여러 단계를 통해서 이루어지게 되는데 임상에서 소화장애의 가장 높은 유병율을 보이고 있는 질환은 기능성 소화불량증이다¹³, 이 질환에는 다양한 병태생리가 작용하는데 위의 운동성 저하가 주도적인 위치에 있는 것으로 알려져 있다^{14,15}. 한편, 半夏白朮天麻湯¹⁶ 및 半夏瀉心湯¹⁷이 기능성 소화불량증에서 증상 및 위 평활근의 전기적 활성 이상을 개선시키는 효능이 있다고 보고된 바가 있는데 이들

모두 半夏가 君藥으로 쓰인 처방이다. 따라서 위내의 痰飲과 위 운동성 저하의 상관성을 알기 위해서 痰飲의 기본방인 二陳湯의 위 운동성에 관한 연구가 매우 필요한 실정이다.

그러나 二陳湯의 위 운동성에 대한 기초 연구는 허의 STZ 유발 당뇨병 흰쥐를 대상으로 이루어진 연구¹⁸만이 있었을 뿐 그 이전에 대한 연구는 아직 미흡한 상황이다. 이 밖에 소도지제의 위 운동성에 대한 최근 연구로는 消積健脾丸顆粒¹⁹ 內消和中湯²⁰, 半夏瀉心湯²¹, 六君子湯²², 枳朮丸²³, 內消散²⁴ 등이 있으며 이들 약물들의 위 운동 작용기전은 다르다는 사실이 확인되고 있다.

따라서 본 논문의 목적은 二陳湯의 위 운동성에 미치는 영향 및 그 이전에 대해 연구하기 위한 것으로, 이에 저자는 정상 및 위 유문부가 부분폐색된 흰쥐에 대한 二陳湯의 위 배출능과 위 평활근 전기적 활성을 평가하였으며, 위 운동성의 기전을 규명하고자 차단제에 대한 二陳湯의 위 배출능을 비교하였던바 몇 가지 부분에서 유의한 결과를 얻었기에 이를 보고하는 바이다.

II. 實驗方法

1. 材料

1) 동물

동물로 체중 350-450g(10주 이상)의 Sparague-Dawley종 수컷 흰 쥐(셈타코 바이오코리아 Inc., Korea)가 사용되었다. 동물들은 고탄사료(항생제 무첨가, 삼양사사료 Co., Korea)와 물을 충분히 공급받으면서 12시간 간격으로 빛과 어둠주기가 반복되는 사육실 환경에서 사육되었다.

2) 약물

실험에 사용된 二陳湯(엑기스, 이하 YJT라 함)은 한국신약에서 생산되었으며 1회 1포의 분량은 5.4g이고 처방내용은 Table 1과 같다.

차단제로 사용된 약물 중 atropine sulfate, N-nitro-L-arginine methyl esater(NAME), quinpirole

HCl은 sigma사의 제품을, cisplatin은 한국 동아제

약의 제품을 사용하였다.

Table 1. Prescription of *Yijin-tang*

| Herbal name | Drug name | Scientific name | Dosage(g) |
|--------------|------------------------------|--|-----------|
| 半夏 | Pinelliae Tuber | <i>Pinellia ternata</i> TENOR <i>et</i> BREITENBACH | 2.67 |
| 陳皮 | Aurantii nobilis Pericarpium | <i>Citrus unshiu</i> MARKOVICH | 1.33 |
| 茯苓 | Poria | <i>Poria Cocos</i> WOLF | 0.27 |
| 甘草 | Glycyrrhizae Radix | <i>Glycyrrhiza uralensis</i> FISCHER | 0.67 |
| 生薑 | Zingiberis Rhizoma Recens | <i>Zingiber officinale</i> ROSCOE | 0.46 |
| Total amount | | | 5.4 |

2. 方法

1) 위 유문부 부분 폐색

위 유문부 부분 폐색은 Omura²⁵의 유문부 부분 폐색법에 의하여 이루어졌다. 흰 쥐에게 24시간 동안 물만 공급하고 금식시킨 뒤, sodium pentobarbital (30mg/kg)로 복강 마취한 후 개복수술을 시행하였다. Nelaton catheter를 잘라서 직경 6mm, 너비 4mm, 두께 1mm의 불용성 고무 링을 만들어 한 곳을 수평 절개하고 이것을 위와 십이지장의 연결부위인 십이지장 1st portion에 넣고 고무링의 절개 부위를 나이론 실로(4-0) 묶은 후 다시 복부를 봉합하였다. 감염방지를 위하여 gentamicin(대성 미생물연구소 Co., Korea) 0.25mg/kg을 복강 주사한 후 사육실로 다시 보내졌고 8주동안 사육되었다.

2) 위 배출능 측정

위 배출능은 Miyata 방식²⁶을 약간 변형하여 사용하였다. 흰 쥐에게 24시간 동안 물만 공급하고 금식시킨 뒤 glass bead(직경 1mm, Sigma-Aldrich Inc., Canada) 100개를 nelaton catheter로 경구 투여하고 곧이어 주사기 도관으로 생리식염수나 이진탕 용액을 투여 하였다. 투여 후 1시간 또는 2시간에 쥐를 희생시키고 유문부와 분문부를 실로 묶은 후 위를 적출하였다. 위속에 남아 있는 glass bead의 개수에서 배출된 glass bead의 개수를 산출하여 위

배출능을 평가하였다. 이것을 정상그룹과, 차단제 투여그룹, 위 유문부 부분폐쇄 시행 그룹의 흰 쥐에게 각각 시행하였다.

위 운동 차단제로는 atropine sulfate(1mg/kg, 피하주사), cisplatin(10mg/kg, 복강주사), quinpirole HCl(0.3mg/kg, 복강주사), NAME(N-nitro-L-arginine methyl ester, 75mg/kg, 피하주사)가 사용되었으며 차단제 사용시 atropine sulfate, quinpirole HCl과 NAME는 주사직후에, cisplatin은 주사 30분 후에 glass bead와 二陳湯을 경구투여 하였다.

3) 위 평활근의 전기적 활성 측정

쥐에게 24시간 동안 물만 공급하고 금식시킨 뒤 전기면도기로 복부의 털을 깎고 제모크림(Veet, Oxy Reckitt Benckiser Korea, Korea)으로 털을 깨끗이 제거한 후 urethane 800mg/kg를 정맥 주사하여 마취시킨 후 30분 동안 안정시켰다. 위의 체부와 유문부 위치에 각각 전극크림(Elefix, Model Z-401CE, Nihon Kohden Co., Japan)을 발라서 2개의 6mm surface electrode (SAFELEAD®, Model F-E6SHC-30, Grass instrument Co., USA)를 부착하고 1개의 subdermal needle electrode(SAFELEAD®, Model F-E2-30, Grass instrument Co., USA)는 기준 전극(reference electrode)으로 꼬리 부위에 삽입하였다.

위 평활근의 전기적 활성은 polygraph(GRASS®), Model 79E, Grass instrument Co., USA)에 의해 증폭되어 data acquisition systems(PowerLab, Model ML845, ADInstruments Co., USA)를 통하여 IBM 호환 컴퓨터의 모니터에 나타나고 하드 디스크에 저장되었다. Polygraph의 cutoff frequency는 low frequency 0.15Hz, high frequency 35Hz로 하였다. 먼저 30분 동안 공복 상태를 기록하였고, 생리식염수(이하 NS라 함) 또는 二陳湯을 경구 투여한 후 다시 30분 동안 식후 상태를 기록하였다.

위 평활근의 전기적 활성은 위전도 지표로 평가되었는데, data acquisition systems에 내장된 주파수 분석 프로그램(Chart 5TM, version 5.5, ADInstruments, USA)을 이용하여 공복(preprandial)과 처치후(postprandial)의 위서파(gastric slow wave)의 주 주파수(dominant frequency, cpm)와 그에 해당되는 파워값(power, V²) 및 처치 후/공복의 power ratio를 구하였다.

위 서파의 규칙성은 4.1-6.8cpm을 normogastria로, 4.0cpm 이하를 bradYGastria로, 6.9cpm 이상을 tachygastria로 정하여, 이의 백분율로 나타내었다¹⁸.

4) 실험 protocol

각 실험에 사용된 약물의 기준용량은 성인 체중 60kg당 1회 1포를 복용하는 것으로 하였고(二陳湯 90mg/kg이 1배 용량이 됨), 실험목적에 따라 1배, 3배 용량을 2mL 증류수에 녹여서 사용하였다. 二陳湯에 대한 대조군으로는 생리식염수 2mL를 사용하였다. 위 배출능에 대한 실험은 한 군을 8-10마리로 하여, 측정시간은 정상상태(normal intact, NI)에서는 1시간 및 2시간, 위 운동 차단제 및 위 유문부 부분폐색(partial pyloric obstructed, PO) 흰쥐에 대해서는 각각 2시간으로 하였다. 정상상태에 대한 실험군은 생리식염수군(NS), 이진탕 1배 투여군(YJT1), 이진탕 3배 투여군(YJT3)으로 구분하였고, 위 유문부 확장 및 위 운동 차단제 사용 흰쥐에 대해서는 생리식염수군(NS)과 이진탕 3배 투여군(YJT3)으로 구분하였다.

위 평활근의 전기적 활성은 한 군당 8-10마리로 하고 정상 흰쥐(NI)와 위 유문부 부분폐색 흰쥐(PO)를 생리식염수군(NI-NS, PO-NS)과 이진탕 3배 투여군(NI-YJT3, PO-YJT3)으로 각각 나누었다.

3. 統計處理

모든 실험결과는 평균±표준편차(mean±S.D.)로 나타내었고, 통계처리는 SPSS 12.0K for windows (SPSS Korea Datasolution Co., Korea)를 이용하였다. 각 실험군간의 통계학적 분석은 2군간의 비교에는 Mann-Whitney U test를 사용하였으며, 3군간 비교에는 Kruskal-Wallis test를 사용하였다. 모든 test에서 유의수준은 p<0.05로 하였다.

III. 結果

1. 위 배출능에 대한 효과

1) 정상상태

二陳湯은 1시간 및 2시간의 1배, 3배군 모두 생리식염수군보다 유의한(p<0.001) 배출 증가를 보였다. 농도에 따라서는 1시간에서는 1배와 3배의 유의한 차이가 있었으나(p=0.029) 2시간에서는 1배와 3배에서 유의한 차이가 보이지 않았다.

1시간 배출능의 경우 생리식염수 투여군에서는 2.5±3.0개, 二陳湯1배 투여군에서는 12.0±3.1개, 二陳湯3배 투여군에서는 14.5±2.0개가 배출되었고, 2시간에서는 생리식염수 투여군에서는 7.0±3.3개, 二陳湯1배 투여군에서는 18.9±6.6개, 二陳湯3배 투여군에서는 18.9±5.4개가 배출되었다(Fig. 1).

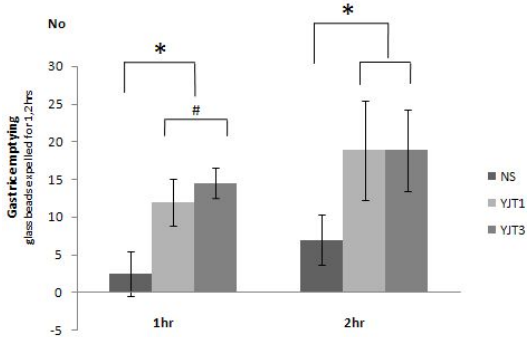


Fig. 1. Effect of *Yijin-tang* on gastric emptying for 1 or 2 hours in normal intact rats. All data is mean±S.D.

*p<0.001 by Kruskal-Wallis test
 #p=0.029 by Mann-Whitney U test
 NS : Normal saline
 YJT1 : *Yijin-tang* 90mg/kg
 YJT3 : *Yijin-tang* 270mg/kg

2) 위 유문부 부분폐색

위 유문부 부분폐색군에서 二陳湯3배 투여군의 2시간 위 배출은 생리식염수 군보다 유의한 증가를 보였다(p=0.002). 생리식염수 투여군은 2.6±3.6개, 二陳湯3배 투여군은 9.7±1.0개가 배출되었다(Fig. 2).

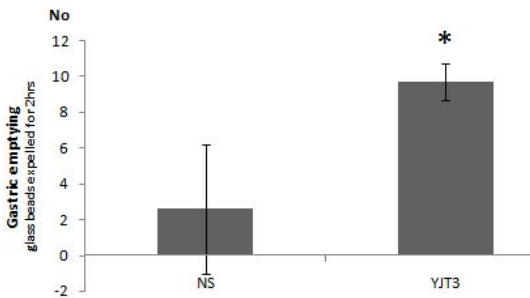


Fig. 2. Effect of normal saline and *Yijin-tang* on gastric emptying in partial pyloric obstructed rats. All data is mean±S.D.

* p= 0.002 by Mann-Whitney U test
 NS : Normal saline
 YJT3 : *Yijin-tang* 270mg/kg

3) 차단제

정상상태에서 좋은 위 배출능력을 보였던 二陳湯에 대한 배출기전을 확인하고자 차단제인 atropine sulfate, quinpirole HCl, NAME(N-nitro-L-arginine methyl ester), cisplatin을 각각 정상 흰쥐에게 처리 하였다. 위 운동 차단제에 의하여 유발된 위 배출 지연에 대한 二陳湯 3배의 길항효과(위 배출 촉진작용)는 cisplatin에서만 유의하게 나타났다(p<0.001), 그 외의 차단제에서는 길항효과가 인정되지 않았다.

Atropine sulfate군에서는 생리식염수는 1.8±1.0개 二陳湯 3배는 2.1±2.3개가, quinpirole HCl군에서는 생리식염수는 4.7±2.9개 二陳湯 3배는 3.3±2.2개가 배출되었고, NAME군에서는 생리식염수는 2.2±1.4개 二陳湯 3배는 1.8±0.9개가, Cisplatin군에서는 생리식염수는 3.0±1.3개, 二陳湯 3배에서는 10.2±1.4개가 배출되었다(Fig. 3).

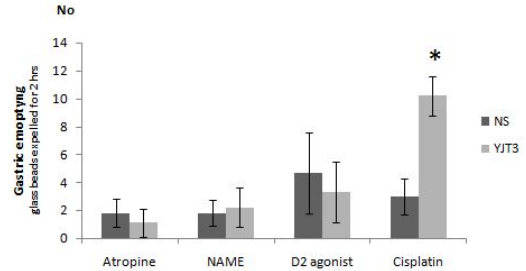


Fig. 3. Effect on *Yijin-tang* 270mg/kg on delayed gastric emptying induced by atropine sulfate(1mg/kg s.c.), NAME(75mg/kg s.c.), quinpirole HCl(D2 agonst, 0.3mg/kg i.p.), or cisplatin(10mg/kg i.p.). All data is mean±S.D.

* p<0.001 by Mann-Whitney U test
 NS : Normal saline
 YJT3 : *Yijin-tang* 270mg/kg

2. 위 평활근 전기적 활성에 대한 효과

1) 위 서파의 주 주파수

공복시 위 서파의 주 주파수는 정상군과 유문부

부분폐색군 사이에 통계학적으로는 유의한 차이를 ($p=0.012$)보였으나 모두 normogastria 범위에 속하는 수치로서 큰 의미는 없었다. 식후의 위 서파의 주파수는 정상군과 유문부 부분폐색군 사이에 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 정상군과 유문부 부분폐색군에서 모두 식전 식후의 주파수는 유의한 차이를 보이지 않았고, 생리식염수군과 이진탕군 사이에서도 주파수의 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 2, Fig 4).

Table 2. Change of dominant frequency and power ratio of EGG between normal intact and partial pyloric obstructed rat which was administrated with normal saline and *Yijin-tang*

| | Dominant frequency of slow waves(cpm) | | power ratio |
|---------|---------------------------------------|--------------|-------------|
| | preprandial* | postprandial | |
| NI-NS | 5.3±0.5 | 5.3±0.5 | 1.48±1.56 |
| NI-YJT3 | 5.2±1.0 | 4.9±0.3 | 1.44±0.77 |
| PO-NS | 4.8±0.6 | 4.9±0.5 | 5.43±7.52 |
| PO-YJT3 | 4.5±0.4 | 4.8±0.7 | 2.45±1.34 |

All data is given as mean values±S.D.

* $p=0.012$ by Kruskal-Wallis test in preprandial test

NI-NS : Normal intact rat which was administrated with normal saline

NI-YJT3 : Normal intact rat which was administrated with *Yijin-tang* 270mg/kg

PO-NS : Partial pyloric obstructed rat which was administrated with normal saline

PO-YJT3 : Partial pyloric obstructed rat which was administrated with *Yijin-tang* 270mg/kg

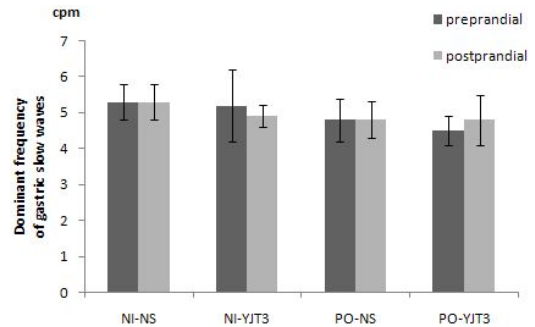


Fig. 4. Dominant frequency of gastric slow waves normal intact and partial pyloric obstructed rat which was administrated with normal saline and *Yijin-tang*. All data is given as mean±S.D.

NI-NS : Normal intact rat which was administrated with normal saline

NI-YJT3 : Normal intact rat which was administrated with *Yijin-tang* 270mg/kg

PO-NS : Partial pyloric obstructed rat which was administrated with normal saline

PO-YJT3 : Partial pyloric obstructed rat which was administrated with *Yijin-tang* 270mg/kg

2) 위 서파의 규칙성

정상군과 유문부 부분폐색군 사이에 normogastria의 비율은 식전 식후 모두에서 유의한 차이를 보이지 않았고, 생리식염수 투여군은 정상군과 유문부 부분폐색군 모두 normogastria의 비율이 감소(83%→77%, 78%→77%) 하고, 이진탕 3배 투여군은 normogastria 비율이 증가(75%→85%, 73%→79%)하였으나 통계학적인 유의성은 보이지 않았다(Table 3, Fig. 5).

Table 3. Change of dominant frequency distribution of EGG between normal intact and partial pyloric obstructed rat which was administrated with normal saline and *Yijin-tang*

| | Bradygastria(%) | | Normogastria(%) | | Tachygastria(%) | |
|---------|-----------------|--------------|-----------------|--------------|-----------------|--------------|
| | preprandial | postprandial | preprandial | postprandial | preprandial | postprandial |
| NI-NS | 8±6 | 9±12 | 83±7 | 77±19 | 8±5 | 14±10 |
| NI-YJT3 | 5±8 | 4±6 | 75±21 | 85±11 | 19±16 | 11±8 |
| PO-NS | 17±11 | 13±22 | 78±14 | 77±27 | 6±6 | 11±16 |
| PO-YJT3 | 13±19 | 11±15 | 73±16 | 79±19 | 15±12 | 9±11 |

All data is given as mean±S.D.

NI-NS : Normal intact rat which was administrated with normal saline

NI-YJT3 : Normal intact rat which was administrated with *Yijin-tang* 270mg/kg

PO-NS : Partial pyloric obstructed rat which was administrated with normal saline

PO-YJT3 : Partial pyloric obstructed rat which was administrated with *Yijin-tang* 270mg/kg

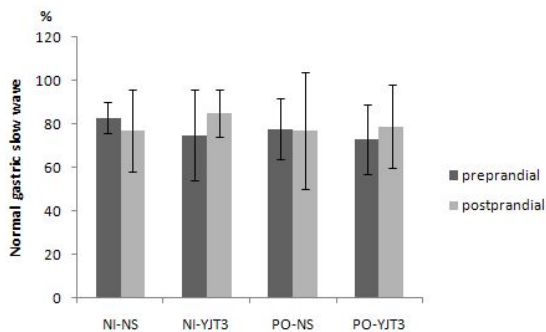


Fig. 5. Normogastria of gastric slow waves in normal intact and partial pyloric obstructed rat which was administrated with normal saline and *Yijin-tang*. All data is given as mean values±S.D.

NI-NS : Normal intact rat which was administrated with normal saline

NI-YJT3 : Normal intact rat which was administrated with *Yijin-tang* 270mg/kg

PO-NS : Partial pyloric obstructed rat which was administrated with normal saline

PO-YJT3 : Partial pyloric obstructed rat which was administrated with *Yijin-tang* 270mg/kg

3) 파워비

파워비는 정상군과 유문부 부분폐색군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았으며, 생리 식염수 군과 이진탕 3배군 사이에도 유의한 차이

를 보이지 않았다(Table 2, Fig. 6).

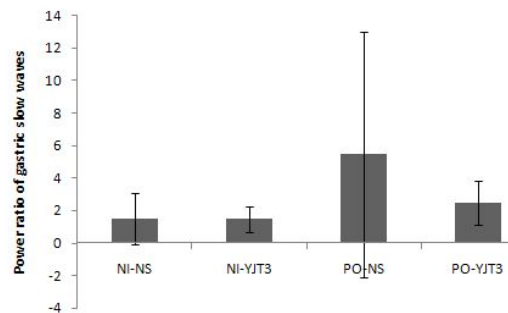


Fig. 6. Normogastria of gastric slow waves in normal intact and rat partial pyloric obstructed rat which was administrated with normal saline and *Yijin-tang*. All data is given as mean values±S.D.

NI-NS : Normal intact rat which was administrated with normal saline

NI-YJT3 : Normal intact rat which was administrated with *Yijin-tang* 270mg/kg

PO-NS : Partial pyloric obstructed rat which was administrated with normal saline

PO-YJT3 : Partial pyloric obstructed rat which was administrated with *Yijin-tang* 270 mg/kg

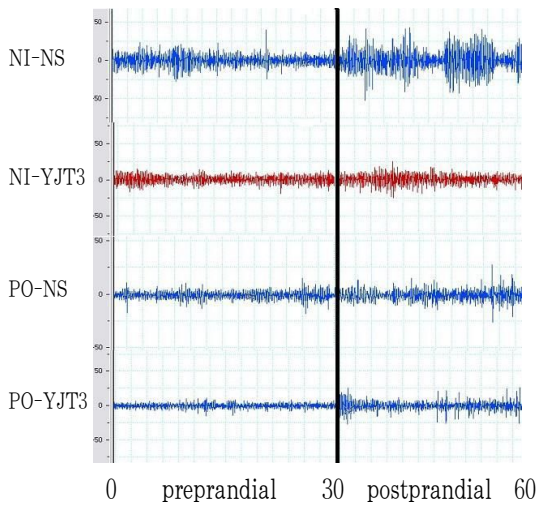


Fig. 7. Typical tracings of gastric myoelectrical activity on preprandial and postprandial of normal saline and *Yijin-tang* between the groups of normal intact and partial pyloric obstructed rats. Arrow indicates the time of administration.

NI-NS : Normal intact rat which was administrated with normal saline
 NI-YJT3 : Normal intact rat which was administrated with *Yijin-tang* 270mg/kg
 PO-NS : Partial pyloric obstructed rat which was administrated with normal saline
 PO-YJT3 : Partial pyloric obstructed rat which was administrated with *Yijin-tang* 270mg/kg

IV. 考 察

二陳湯은 半夏, 陳皮, 白茯苓, 甘草, 生薑 등의 약물로 구성된 처방으로 「太平惠民和劑國方」에 처음 수록된 이후로 여러 문헌에 지속적으로 수록되어온 痰飲으로 인한 제 질환을 치료하는 대표적 처방이다¹. 이 처방에 대하여 陣은 痰飲이 병이 되어 혹 惡心嘔吐, 頭眩心悸, 中脘不快, 發爲寒熱하거나 혹 生冷한 음식을 먹어 脾胃가 不和한 것을²⁷ 다스린다고 하였고, 龔은 一切痰飲이 百病으로 化한 것을²⁸ 다스린다고 하였다. 方解에 대하여 朱는 半夏는 豁痰燥濕하고 陳皮는 消痰利氣하고 茯苓은

降氣滲濕하고 甘草는 脾胃和中하여 補脾한 즉, 濕이 생기지 않고, 燥濕滲濕한즉 痰이 생기지 않고, 利氣降氣 시키면 痰이 消한다고 하며, 本理를 체득한 標本兩全의 처방이라 하였고²⁹, 汪은 足太陰陽明의 藥으로 半夏는 行水利痰으로 君藥이 되고, 陳皮는 利氣하고, 茯苓은 滲濕하여 臣藥이 되고, 甘草는 和中補土로 佐藥이 된다고 하였다³⁰. 근래 임상에서도 이진탕은 기능성 소화불량증, 역류성 식도 질환, 급만성 위염 및 식도염, 소화성 궤양 장염 등의 소화기 질환 및 뇌졸중, 고혈압, 고지혈증, 기관지염, 천식, 비만 등 여러 가지 질환에서 痰飲으로 인한 증상에 기본이 되어 사용되고 있다^{2,12}.

이진탕의 소화기에 대한 효능은 기초 실험과 임상에서 규명되어 왔는데, 실험 연구에서 이진탕은 진통 및 진정작용, gastrin, uropepsin histamine, somatostatin 분비 증진 효과가 발표 되었고⁷⁻¹⁰, 임상에서는 오 등의 기능성 소화불량증 치료 3례가 발표 되었다¹¹. 기능성 소화불량증은 위 배출의 지연, 식후 위 저부의 이완장애, 위 팽창에 대한 과민성, 십이지장의 지방이나 산에 대한 이상 반응, 정신 신경성 장애 등에 의해 생긴다고 알려져 있으며³¹ 그 중에서도 위 배출 지연이 가장 중요한 원인으로 알려지고 있다³². 따라서 이진탕이 위 운동성에 영향을 미칠 것으로 생각되나 허¹⁸의 당뇨병 흰쥐를 대상으로 한 보고 외에 아직 이진탕의 위 운동성 촉진의 작용기전과 평활근의 전기적 활성화에 대한 보고는 없었다.

위 운동성이란 음식물을 섭취할 경우 위 상부에서는 위내 압력이 증가하지 않도록 이완되고, 느리게 수축운동을 하여 위내의 압력을 조절하고, 위 하부에서는 규칙적인 연동운동과 위 전정부의 강한 수축으로 음식물을 분쇄하여 십이지장으로 배출하는 역할을 말한다³³. 위배출 중에서도 유동식의 위배출은 주로 위 근위부에서 담당하고, 고형식의 배출은 원위부 즉 위의 유문부에서 담당하는 것으로 알려져 있다³¹. 위배출 지연과 관련해서 기능성 소화불량증 환자에서 위 유문부와 십이지장 flow의

이상이 초음파와 장음검사에서 확인되고 있다. 이들 환자들은 임상상 가장 일반적인 소화불량 증상인 상복부 팽만감과 痞滿, 공복감 결핍을 동반하는 것으로 나타나고 있다^{34,35}.

따라서 저자는 이진탕의 위 운동성에 미치는 영향과 그 기전에 대해 연구하기 위해서 정상 및 유문부 부분폐색군, 위 운동성 차단제로 처리한 흰쥐를 이용하여, 위 배출능과 위 평활근의 전기적 활성을 측정하였다.

정상 흰쥐를 대상으로 한 위 배출능 측정실험에서 이진탕은 정상 흰쥐의 위 배출능을 증가시킨다는 사실이 확인되었다. 그러나 그 반응은 용량의존적 경시적 반응은 아니었다. 1시간에서는 이진탕 3배가 1배보다 유의하게 배출 증가를 보였으나, 2시간에서는 1배와 3배가 유의한 차이를 보이지 않았다. 이런 결과는 기능성 소화 불량증 환자 치료를 위한 이진탕의 유효 용량과 약물의 작용시간에 대해 참고가 될 수 있을 것으로 사료된다.

이 자료에 근거하여 유문부 부분폐색술을 시행한 흰 쥐에서 생리식염수군과 이진탕 3배군의 2시간 후의 위의 배출능을 평가하였는데, 생리식염수보다 이진탕 투여시 유의한 배출증가를 가져왔다. 유문부 부분폐색술을 시행한 경우 생리식염수나 이진탕의 경우에서 모두 정상 흰 쥐보다 약 반 정도의 배출능력만을 보였다. 이는 유문부 부분폐색술 시행으로 유문부의 확장과 십이지장의 부분폐쇄 및 십이지장의 압력 증가를 유발하여 정상 쥐보다 위의 유문부의 배출지연을 가져온 것으로 생각할 수 있다. 이러한 경우에 이진탕이 유의한 배출능 향상을 가져왔다는 것은 임상적으로 이진탕이 위 유문부의 운동성 저하와 십이지장의 저하증가, 유문부의 약한 압력으로 인한 위 배출 지연이 있는 소화불량증 환자에게 효과가 있다는 것으로 볼 수 있다.

다음으로 이진탕이 위 배출능 향상의 기전을 알아보기 위해 정상 흰쥐에 위 배출능을 지연시킨다고 보고되어 있는 위 운동 차단제들을 사용하여

이진탕에 대한 길항효과 유무를 측정하였다. 우선 이진탕의 vagus nerve의 cholinergic 작용을 알아보기 위해서 각각 위장관 평활근과 postganglionic cholinergic nerve에서 부교감신경 길항제로 작용하는 atropine sulfate, quinirole HCl을 사용하였고³⁶, NANC(nonadrenergic noncholinergic nerve)의 위 평활근 이완과 위적응에 대한 효과를 확인하기 위해 NO syntase blockage인NAME(N-nitro-L-arginine methyl ester)를 사용하였고³⁷, 마지막으로 세로토닌 계열의 5-HT₃ receptor에 대한 영향을 확인하기 위해 cisplatin을 사용하였다^{38,39}. 실험 결과, 이진탕은 오로지 cisplatin에만 유의한 길항작용을 나타냈는데 이는 이진탕은 vagus nerve의 cholinergic 작용과 NANC의 위 평활근 이완과 위적응의 효과를 가지고 못한 것으로 보인다. 다만 5-HT₃ receptor 길항제로 작용하여 위 배출능을 촉진시키는 데 향후 이진탕을 항암제로 인한 부작용으로 생긴 위 배출 장애에 활용해 볼 수 있을 것으로 사료된다.

지금까지 행해진 소적전비환 과립제, 내소화중탕, 반하사심탕, 육군자탕, 지출환, 내소산, 그리고 본 연구의 이진탕의 한약제 위 운동성 차단제 실험 결과를 보면 이들 처방은 유의한 cholinergic 작용은 없는 것 같다. 비록 지출환이 atropine sulfate에서 유의한 길항작용을 보이기는 하였으나, quinirole HCl에서는 유의한 길항작용을 보이지 못 하였으므로 온전한 cholinergic 작용을 보인다고 볼 수는 없다. 이것은 이들 처방이 소화불량증에 효과를 보이기 위해서는 대상환자가 적어도 부교감 신경에는 손상이 없어야 한다는 것을 의미한다. 수용성 이완 장애가 있는 경우에는 내소화중탕, 반하사심탕, 소적전비환과립, 내소산이 유효한 것으로 관찰되었는데 이는 수용성 이완과 관련이 있는 조기만복감과 체중감소를 보이는 기능성 소화불량증³⁸에 유의할 것으로 생각한다. 반면에 이진탕에서는 수용성 이완 장애를 억제시키는 효과는 없었다. 그러나 이진탕은 cisplatin에 유의한 길항작용을 보

여 5-HT3 길항제 작용을 보였다. 육군자탕에서도 이와 같은 효능이 관찰되었다. 육군자탕은 사군자탕과 이진탕이 합쳐진 처방으로 이진탕의 cisplatin 유의한 길항작용과 그 방향을 같이하는 것으로 보인다¹⁷⁻²².

이진탕의 위 운동성 촉진 작용에 대한 전기적 활성의 평가를 위해 정상 쥐와 유문부 부분폐색술을 시행한 쥐에 대하여 위전도를 측정하여, 주요 지표인 주주파수, 정상 위서파 비율, 식전 식후 파위비를 산출하였다. 정상 흰쥐의 공복 주주파수는 허¹⁸와 김²⁴ 모두 평균 4.9 cpm, 정상 위서파 비율은 허¹⁶에서 83.8%로 보고된 바 있는데, 본 실험에서는 주주파수는 5.3 ± 0.5 cpm, 정상 위서파 비율은 83%로 산출되어 앞의 결과들과 큰 차이를 보이지는 않았다.

유문부 부분폐색은 공복시 주 주파수는 정상 흰 쥐 보다 유의하게 낮았으나 모두 정상 주파수에 속한 수치로 실제적인 의미는 없었으며, 정상 위서파의 비율 역시 정상군과 유문부 부분 폐색군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았고, 파위비 역시 정상군과 유문부 부분폐색군 사이에 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 이것으로 볼 때 위 유문부 부분폐색술은 위장의 전기적 변화를 유발하지는 않는 것으로 보인다. 이는 김²⁴의 연구와 같은 결과로 유문부 부분폐색으로 유발 된 위 배출 장애가 위 평활근 내 전기적 이상을 초래하는 것이 아니라 기계적 폐쇄로 인한 것임을 보여준다.

이진탕 투여 역시 정상군과 유문부 확장군 모두에서 전기적 변화를 유발하지 못하였다. 이는 이진탕의 위 배출능 증진의 효능이 위 평활근의 전기적 활성을 통해서 나타나는 것이 아님을 보여준다. 앞서 행해진 STZ 유발 당뇨병 흰쥐를 대상으로 한 二陳湯의 실험¹⁸에서 二陳湯은 당뇨쥐에서 주주파수는 큰 변화를 주지 못하였고, 정상서파비율과 파위비는 오히려 대조군보다 감소하는 것으로 나타났으나 통계학적 유의성은 없었다. 즉 二陳湯은 당뇨병 유발 흰쥐에게서 유의한 평활근의 전기적 활

성을 유발하지 못한다고 보고되었는데, 이 두 실험의 결과로 볼 때 이진탕은 위 평활근의 전기적 활성에는 영향을 주지 못하는 것으로 사료된다.

본 연구의 결과를 종합해 보면, 이진탕 투여는 정상 흰 쥐와 유문부 부분폐색을 유발한 흰 쥐 모두에서 유의한 위배출능을 향상시켰으며, 5-HT3 receptor에 대한 cisplatin의 작용을 억제 시켜서 위 배출능을 촉진하는 것으로 나타났다. 반면에 vagus nerve의 직접적인 cholinergic 작용을 보이지는 않았고, 위 평활근의 전기적 활성 증가를 보이지도 않았다. 따라서 이진탕의 위 배출촉진 작용은 serotonin 계열의 5-HT3 receptor을 억제하고, 위 유문부 십이지장 flow를 개선시키는 기전을 경유하는 것으로 보인다. 따라서 이진탕은 위 유문부의 운동성 저하와 십이지장의 저항 증가, 유문부의 약한 압력으로 인한 위 배출 지연이 있는 소화불량 증 환자와, cisplatin 사용으로 오심, 구토, 복부 불편감, 위 배출 지연 등의 cisplatin 위장관 부작용을 지닌 사람에게 유의한 효과를 보일 수 있을 것으로 사료되는 바이다.

V. 結 論

이진탕이 위 운동성에 미치는 영향을 알아보기 위해서 정상 및 유문부 부분폐색 흰 쥐의 위 배출능과 위 평활근의 전기적 활성을 측정하고, 이진탕의 작용기전을 알아보기 위해 차단제(atropine sulfate, quinpirole HCl, NAME(N-nitro-L-arginine methyl ester), cisplatin)에 대한 위 배출능을 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 이진탕은 정상 및 위유문부 부분폐색의 흰쥐의 위배출능을 향상시켰다($p < 0.001$, $p = 0.002$). 정상군의 경우 1시간에서는 1배와 3배의 유의한 차이가 나타났다($p = 0.029$).
2. 이진탕 3배는 cisplatin의 위배출 지연에 길항하여 유의하게 위배출을 촉진시켰다($p < 0.001$).

3. 이진탕 3배는 atropine sulfate, quinpirole HCl, NAME의 위배출 지연에는 유의한 길항작용을 보이지 않았다.
4. 이진탕 3배는 정상 및 유문부 부분폐색 된 흰 쥐의 위 평활근 전기적 활성화에 영향을 미치지 않았다.

이상의 결과를 요약하면 이진탕은 위 운동성을 촉진시키는 효능이 있으며, 특히 위의 유문부 확장이나 항암제 사용으로 위장관 부작용을 지닌 기능성 소화불량증 환자에게 유의한 효과가 있을 것으로 사료된다.

參考文獻

1. 鄭承哲. 二陳湯의 文獻的 考察. 大田大學校大學院 碩士學位論文, 2004.
2. 尹吉榮. 東醫臨床方劑學. 서울: 明寶出版社: 1985, p. 85-110.
3. 文濬典外. 東醫病理學. 서울: 고문사: 1990, p. 70-4.
4. 黃道淵. 醫宗損益. 서울: 의학사: 1973, p. 92-104.
5. 李周喜. 痰飲에 관한 문헌적 고찰. 대한한의학회지. 1993;25(1):89-102.
6. 許浚. 東醫寶監. 서울: 대성문화사: 1996. p. 184-213.
7. 張泰洙. 二陳湯의 鎮痛 鎮痙消炎 및 Gastrin과 Uropepsin의 分泌에 미치는 影響. 慶熙大學校大學院 碩士學位論文, 1982.
8. 崔正宇. 二陳湯 煎湯液이 흰쥐 胃의 Gastrin, histamine, somatostatin 免疫反應細胞에 미치는 影響. 又石大學校大學院 碩士學位論文, 2001.
9. 裴東珠. 생쥐의 胃粘膜炎에 대한 二陳湯, 四君子湯 및 六君子湯의 比較 研究. 尙志大學校大學院 博士學位論文, 2005.
10. 玉明正. 二陳湯 및 加味二陳湯이 흰쥐의 胃腸管 機能에 미치는 影響에 對한 研究. 慶山大學校大學院 博士學位論文, 2001.
11. 오중한, 김봉석, 임희용, 김동우, 최빈혜, 허진일 등. 二陳湯 加味方 투여 후 호전된 기능성 소화불량 환자 3례에 대한 증례보고. 대한한방내과학회지. 2005;26(3):641-51.
12. 류봉하외. 비계내과학. 서울: 군자출판사: 2008. p. 15.
13. 최명규. 기능성 소화불량증의 정의 및 역학. 대한소화관운동학회지. 2000;6:235-40.
14. Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, et al., eds. ROME II. The Functional Gastrointestinal Disorders. Diagnosis, Pathophysiology and Treatment: A Multinational Consensus, 2nd edn. McLean, VA: Degnon Associates, 2000.
15. Camborova P, Hubka P, Sulkova I, Hulin I. The Pacemaker Activity of Interstitial Cells of Cajal and Gastric Electrical Activity. Physiol. Res. 2003;52:275-84.
16. 홍상선, 윤상협, 임중화, 한숙영, 박석규, 김진성, 류봉하, 류기원. 위마비 환자에 대한 위전도 검사로 한방치료효과를 확인한 치험 1례. 대한한방내과학회지. 2002;23(3):519-27.
17. 윤상협, 류봉하, 류기원, 김진성. 기능성 소화불량증 환자에 대한 반하사심탕 엑기스제의 임상효과. 대한한방내과학회지. 2003;24(2):329-36.
18. 허원영, 윤상협. 二陳湯이 STZ 誘發 糖尿病 흰쥐의 胃 運動성에 미치는 影響. 대한한방내과학회지. 2008;29(1):67-79.
19. 홍중희, 윤상협, 김진성. 消積健脾丸顆粒이 흰쥐의 胃運動성에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2006;27(1):276-87.
20. 김중윤. 內消和中湯이 흰 쥐의 위 운동능에 미치는 영향. 2007. 경희대학교.
21. 이준석, 윤상협, 김진성, 류봉하. 흰 쥐의 胃 排出能에 대한 半夏瀉心湯의 效能. 대한한방내과학회지. 2006;27(2):471-79.
22. 원종만, 윤상협, 김진성, 류봉하. 육군자탕이 흰

- 쥐의 위 배출능에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2007;28(2):242-49.
23. 이승우, 윤상협. 枳朮丸의 흰쥐 위 운동성에서 정상상태 및 위벽 극소손상 후에 대한 효능. 대한한방내과학회지. 2008;29(1):189-99.
 24. 김진석, 윤상협. 내소산의 정상 및 위 유문부 확장 흰 쥐의 위 운동성에 대한 효능. 대한한방내과학회지. 2008;29(1):117-129.
 25. Omura N, Kashiwagi H, Aoki T. Changes in gastric hormones associated with gastric outlet obstruction. An experimental study in rats. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:568-72.
 26. Miyata K, Yamano M, Kamato T, Akuzawa S. Effect of serotonin (5-HT)₃-receptor antagonists YM060, YMI14(KAE-393), ondansetron and granisetron on 5-HT₄ receptors and gastric emptying in rodents. *Jpn J Pharmacol*. 1995;68:205-14.
 27. 陳師文. 太平惠民和劑局方. 서울: 慶熙大學校醫科大學漢醫學科原典教室; 1974, p. 126.
 28. 龔廷賢. 對譯萬病回春. 서울: 법인문화사; 2007, p. 257-8.
 29. 朱震亨. 丹溪心法. 서울: 大星文化社; 1982, p. 327-8.
 30. 汪認庵. 醫方集解. 서울: 일증사; 1996, p. 314-6.
 31. 이광재. 기능성 소화불량증의 병태생리와 치료. 대한소화관운동학회지. 2003;9:85-91.
 32. Sarnelli G, Caenepeel P, Geypens B, Janssen J, and Tack J. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003;98:783-8.
 33. 류봉하譯. 위병의 진단과 중의약 치료도보. 서울: 군자출판사; 2006, p. 1-14.
 34. Bolondi L, Bortolotti M, Santi V, Galletti T, Gaiani S, Labo G. Measurement of gastric emptying time by real-time ultrasonography. *Gastroenterology*. 1985 Oct;89(4):752-9.
 35. Urbain JL et al. Dynamic antral scintigraphy to characterize gastric antral motility in functional dyspepsia. *J Nucl Med*. 1995 Sep ;36(9):1579-86.
 36. Tazawa S, Masuda N, Koizumi T, Kitazawa M, Nakane T, Miyata H. KDR-5169, a new gastrointestinal prokinetic agent, enhances gastric contractile and emptying activities in dogs and rats. *Eur J Pharmacol*. 2002;434(3):169-76.
 37. Corak A, Coskun T, Alican I, Kurtel H, Yegen BC. The Effect of nitric oxide synthase blockade and indometacin on gastric emptying and gastric contractility. *Pharmacology*. 1997 ;54:298-304.
 38. Yamano M, Kamato T, Miyata K. Participation of a cholinergic mechanism in 5-hydroxytryptamine (5-HT)₃ and 5-HT₄ receptor-mediated stimulation of gastric emptying in rats. *Arzneimittelforschung*. 1997;47(11):1242-6.
 39. Ozaki A, Sukamoto T. Improvement of cisplatin-induced emesis and delayed gastric emptying by KB-R69102, a novel 5-HT₃ receptor antagonist. *Gen Pharmacol*. 1999; 33(3):283-8.
 40. Tack J. Functional Dyspepsia: Impaired Fundic Accommodation. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2000;3(4):287-9.