

木瓜가 腸運動에 미치는 영향 연구

최영성, 한효상, 이영종*

경원대학교 한의과대학 본초학교실

Study of the Intestinal Motility Effects of *Chaenomelis Sinensis Fructus* and *Chaenomelis Lagenariae Fructus*

Young-Seong Choi, Hyo-Sang Han, Young-Jong Lee*

Dept. of Herbology, College of Oriental Medicine, Kyungwon University
Seongnam 461-701, Korea

ABSTRACT

Objectives : This study was conducted to compare *Chaenomelis Sinensis Fructus* with *Chaenomelis Lagenariae Fructus*, and to examine *Fructus chaenomelis* having an influence on Intestinal Motility.

Methods : We compared *Chaenomelis Sinensis Fructus* with *Chaenomelis Lagenariae Fructus*, by observing their effects on Intestinal Motility. Oral administration of water extracts of *Chaenomelis Sinensis Fructus* and *Chaenomelis Lagenariae Fructus* into albino rats was followed by dealing with carbachol or loperamide, injecting charcoal meal and measuring the moving length in the intestine.

Results : By *Chaenomelis Sinensis Fructus* and *Chaenomelis Lagenariae Fructus*, the Intestinal Motility of normal albino rats did not change significantly. *Chaenomelis Sinensis Fructus* and *Chaenomelis Lagenariae Fructus* controled the accelerated Intestinal Motility of albino rats. *Chaenomelis Sinensis Fructus* was not different from the extracting method, *Chaenomelis Lagenariae Fructus* had effects of control on extracting by methanol significantly. When *Chaenomelis Sinensis Fructus* was compared with *Chaenomelis Lagenariae Fructus*, the former was proved to have control effects on Intestinal Motility in decoction extracts and extracts by ethyl ether higher than the latter. By both *Chaenomelis Sinensis Fructus* and *Chaenomelis Lagenariae Fructus*, the declined Intestinal Motility was not changed significantly.

Conclusion : *Chaenomelis Fructus* suppressed the exasperated Intestinal Motility by carbachol, but did not influence the dropped Intestinal Motility by loperamide. In addition, *Chaenomelis Sinensis Fructus* was more excellent than *Chaenomelis Lagenariae Fructus* in its control effects of Intestinal Motility. inhibitory effects by DKT represent a potential therapeutic approach to the treatment of inflammatory diseases.

Key words: *Chaenomelis Fructus*, *Chaenomeles sinensis*(Thouin) Koehne, *Chaenomeles lagenaria* (Loisel) Koidz, Intestinal Motility

서 론

木瓜는 名醫別錄¹⁾에 “木瓜實 味酸, 溫, 無毒, 主治濕痺邪氣, 霍亂, 大吐下, 轉筋不止, 其枝亦可煮用.” 이라고 처음 收載되었으며, 임상에서 舒筋活絡, 和胃化濕의 효능으로, 風濕痺痛, 肢體酸重, 筋脈拘攣, 吐瀉轉筋, 腳氣水腫, 痢疾 등을 치료하는 약물로 사용되고 있다.^{2,3)}

木瓜의 기원으로 대한약전의한약(생약)규격집⁴⁾에 “장미과

(Rosaceae)에 속하는 모과나무 *Chaenomeles sinensis*(Thouin) Koehne의 잘 익은 열매” 로 수재되어 있으나, 中華人民共和國藥典⁵⁾에는 같은 科의 “貼梗海棠(명자꽃) *Chaenomeles speciosa* (Sweet) Nakai[=*Chaenomeles lagenaria* (Loisel) Koidz.]의 성숙과실” 로 되어 있어 서로 다르다.

모과나무 *C. sinensis* 열매의 성분으로는 proanthocyanidine⁶⁾, tannin⁷⁾등이 함유되어 있고, 산성

*교신저자 : 이영종, 경기도 성남시 수정구 복정동 산 65 경원대학교 한의과대학 본초학교실.
· Tel : 031-750-5415, · E-mail : garak@kyungwon.ac.kr.
· 접수 : 2010년 11월 6일 · 수정 : 2010년 12월 7일 · 채택 : 2010년 12월 15일

triterpene인 oleanolic acid, ursolic acid, maslinic acid, euscaphic acid 그리고 tormentic acid⁸⁾가, 배당체인 chaenoside A, B⁹⁾가 보고되었고 이밖에 lyoniresinol-2a-O- α -L-rhamnopyranoside, lyoniresinol-2a-O- β -D-glucopyranoside, avicularin, betulinic acid, betulin, 3-O-(E)-p-coumaroylbetulin, 3-O-(E)-caffeoylbetulin, 3-O-(Z)-p-coumaroylbetulin, 3-O-(E)-caffeoyllupeol, aliphatic acid, sorbikortal II, tormentic acid, euscaphic acid, corosolic acid, maslinic acid, erythrodiol, avicularin, 1- β -D-glucopyranosyl-oxy-3,4,5-trimethoxybenzene, epicatechin, β -sitosterol, 7-O- β -D-glucopyranosylkaempferol, 7-O- β -D-glucopyranosylgenistein, 5-O- β -D-glucopyranosylgenistein¹⁰⁾ 등이 보고되었다. 명자꽃 *C. lagenaria* 열매의 성분으로는 3-O-acetyl ursolic acid, 3-O-acetyl pomolic acid, betulinic acid¹¹⁾ 등과, malic acid, tartaric acid, citric acid, oleanolic acid 등이 보고되었다²⁾.

모과나무 열매의 藥理에 대한 연구로는, 지방산화효소 활성 억제작용¹²⁾, 항종양 효과¹⁰⁾, 알러지로 인한 소양증에 항소양 효과¹³⁾, 항산화 효능¹⁴⁾, 혈액응고에 관여하는 조직 thromboplastin을 억제하는 작용¹⁵⁾, 피부의 멜라닌 색소를 생성하는 tyrosinase 활성을 억제하는 효능¹⁶⁾ 등이 보고되었으며, 명자꽃 열매의 약리에 대한 연구로는, 열매의 추출물인 glucosides가 관절염에 효과가 있음이 보고되었다. Dai 등¹⁷⁾, Chen 등¹⁸⁾은 collagen으로 유도한 관절염에 효과가 있음을 보고하였다.

木瓜는 임상에서 中焦濕濁을 宣化하는 효능이 있어 吐瀉를 다스리며, 吐瀉가 과다하여 생긴 轉筋을 緩解하는 작용이 있으므로,²⁾木瓜가 腸運動에 영향을 미칠 것으로 사료되나, 이에 대한 실험은 아직 보고되지 않았다. 이에 저자는 吐瀉와 痢疾에 사용되는木瓜의 효능을 검증하기 위해, carbachol, 또는 loperamide를 투여한 흰쥐의 장운동에木瓜가 미치는 영향을 비교 검토하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

실 험

1. 재료

1) 약재

본 실험에 사용한 한국木瓜(*Chaenomeles Sinensis* Fructus, 이하 CSF)는 국산 모과나무 *C. sinensis*의 열매를 2005년 8월 시중에서 구입하였고, 중국木瓜(*Chaenomeles Lagenariae* Fructus, 이하 CLF)는 명자꽃 *C. lagenaria*의 열매를 2005년 8월 중국 안국시장에서 구입하였다. 실험 약재는 이용하기 전에 초음파 세척기를 이용하여 불순물을 제거하고 건조한 후 실험에 사용하였다.

2) 동물

동물은 6주령의 수컷으로 Sprague-Dawley rats (체중

200±20 g)을 (주)대한 바이오링크로부터 공급받아 실험당일 까지 고형사료(抗生劑 無添加, 삼양사료)와 물을 충분히 공급하고, 실온 22±2℃를 유지하여 1주일 간 실험실 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

3) 시약 및 기기

(1) 시약

본 실험을 위해서 n-hexane (Samchun Chemical, Korea), n-butanol (Samchun Chemical, Korea), Ethyl ether (Samchun Chemical, Korea), Ethyl acetate (Samchun Chemical, Korea), Absolute ethanol (Samchun Chemical, Korea), Absolute methanol (Samchun Chemical, Korea), Charcoal (Samchun Chemical, Korea), Loperamide (Sigma, USA), Carbachol (Sigma, USA), Tween 80 (Sigma, USA) 등이 사용되었다.

(2) 기기

본 실험에 사용된 기기는 Pulverizer (Rong Tsong, Taiwan), Rotary evaporator (Eyela, Japan), Air compressor (Tamiya, Japan), Scale (Munhaw, Korea), Ultrasonic cleaner (Branson, USA) 등이다.

2. 방법

1) 약물

(1) 전탕 추출

한국木瓜와 중국木瓜 각 100 g 씩에 각각 1 l의 증류수를 가하고 약탕기를 이용하여 3시간 동안 끓인 다음 여과지로 여과하여 각각 200 ml의 전탕액을 얻었으며, 같은 방법으로 2회 더 전탕하여 각각 전탕액을 총 400 ml씩 얻었다. 이중 일부는 원액으로 실험동물에게 1ml씩 경구 투여하였으며, 나머지는 감압증류장치를 이용하여 감압 농축하여 수분을 제거하고, 동결 건조하여 분말로 만들었다. 한국木瓜의 건조 추출물은 50.8 g(50.8%)을 얻었으며, 중국木瓜의 건조 추출물은 33.3 g(33.3%)을 얻었다.

(2) 분획 추출

한국木瓜와 중국木瓜의 전탕에서 얻은 건조추출물 20 g에 증류수 400 ml를 넣어 녹여 n-hexane, EtOEt(ethyl ether), EtOAc(ethyl acetate), n-BuOH(butanol) 및 증류수로 극성에 따라 분획하여 얻은 분획물들을 각 층별로 모아 감압농축한 후 동결 건조하여 각 분획의 건조 추출물 얻었다. 한국木瓜의 n-hexane에서는 18.5%, EtOEt에서는 0.25%, EtOAc에서는 0.5% n-BuOH에서는 9%, 그리고 aqueous에서는 3%의 건조 추출물을 얻었다. 중국木瓜의 n-hexane에서는 14.5%, EtOEt에서는 21.5%, EtOAc에서는 1.5%, n-BuOH에서는 5%, 그리고 aqueous에서는 18.5%의 건조 추출물을 얻었다(Fig. 1).

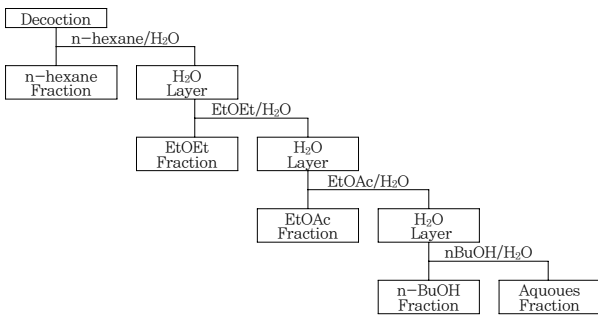


Fig. 1. Procedure of various solvent fractions from water extract of Chaenomeles Sinensis Fructus and Chaenomeles Lagenariae Fructus.

2) 실험군 분류

실험에 들어가기 2일 전부터 금식을 시켰다. 실험군은 Table 1과 같이 모두 23군으로 분류하였으며, 각 군 당 6마리로 하였다.

Table 1. The drug treatment and experimental procedure

Group		Treatment (→: 10 min, ⇄: 20 min, ⇒: 25 min)
1	Normal	Charcoal ⇒ intestinal extirpate
2	Normal-CSF(Decoc)	CSF(Decoc.) ⇄ charcoal ⇒ intestinal extirpate
3	Normal-CLF(Decoc)	CLF(Decoc.) ⇄ charcoal ⇒ intestinal extirpate
4	Normal-CSF(MeOH)	CSF(MeOH) ⇄ charcoal ⇒ intestinal extirpate
5	Normal-CLF(MeOH)	CLF(MeOH) ⇄ charcoal ⇒ intestinal extirpate
6	Normal-CSF(EtOH)	CSF(EtOH) ⇄ charcoal ⇒ intestinal extirpate
7	Normal-CLF(EtOH)	CLF(EtOH) ⇄ charcoal ⇒ intestinal extirpate
8	C-Control	Carbachol → charcoal ⇒ intestinal extirpate
9	L-Control	Loperamide → charcoal ⇒ intestinal extirpate
10	Saline-C	Saline → Carbachol → charcoal ⇒ intestinal extirpate
11	Saline-L	Saline → Loperamide → charcoal ⇒ intestinal extirpate
12	CSF(Decoc.)-C	CSF(Decoc.) → Carbachol → charcoal ⇒ intestinal extirpate
13	CSF(Decoc.)-L	CSF(Decoc.) → Loperamide → charcoal ⇒ intestinal extirpate
14	CLF(Decoc.)-C	CLF(Decoc.) → Carbachol → charcoal ⇒ intestinal extirpate
15	CLF(Decoc.)-L	CLF(Decoc.) → Loperamide → charcoal ⇒ intestinal extirpate
16	CSF(MeOH)-C	CSF(MeOH) → Carbachol → charcoal ⇒ intestinal extirpate
17	CSF(MeOH)-L	CSF(MeOH) → Loperamide → charcoal ⇒ intestinal extirpate
18	CLF(MeOH)-C	CLF(MeOH) → Carbachol → charcoal ⇒ intestinal extirpate
19	CLF(MeOH)-L	CLF(MeOH) → Loperamide → charcoal ⇒ intestinal extirpate
20	CSF(EtOH)-C	CSF(EtOH) → Carbachol → charcoal ⇒ intestinal extirpate
21	CSF(EtOH)-L	CSF(EtOH) → Loperamide → charcoal ⇒ intestinal extirpate
22	CLF(EtOH)-C	CLF(EtOH) → Carbachol → charcoal ⇒ intestinal extirpate
23	CLF(EtOH)-L	CLF(EtOH) → Carbachol → charcoal ⇒ intestinal extirpate

3) 약물처치

각 군의 약물 처치는 Table 1과 같이 시행하였다. 정상군은 아무런 약물처치를 하지 않고 생리식염수 100 ml에 charcoal을 5 mg을 섞어 5% charcoal을 만들어, 0.5 ml씩 경구 투여하였다.

생리식염수 투여는 생리식염수를 0.5 ml씩 경구투여 하였고, 약물투여는 한국木瓜 혹은 중국木瓜 전탕 원액을 1 ml씩 경구 투여하거나, 한국木瓜 또는 중국木瓜를 80% 메탄올 또는 80% 에탄올에 진탕하여 얻은 건조 추출물을 생리 식염수에 10 mg/ml로 희석하여 1 ml씩 경구 투여하였다.

Carbachol은 생리식염수를 이용하여 1 mg/ml로 녹였다. 이 1 mg/ml로 희석된 carbachol 용액 100 µl를 다시 생리식염수 900 µl에 섞어서 실험동물에게 1 ml씩(0.5 mg/kg) 경구 투여 하였다.

Loperamide는 0.05% tween 80이 첨가된 생리식염수를 이용하여 1 mg/ml로 녹였다. 이 loperamide 용액 100 µl를 생리 식염수 400 µl에 섞어서 실험동물에게 0.5 ml씩(0.5 mg/kg) 복강주사 하였다.

Charcoal의 투여는 생리식염수 100 ml에 charcoal을 5 mg을 섞어 5% charcoal을 만들어 0.5 ml씩 경구투여 하였다.

장의 운동성 평가는 charcoal을 먹이고 25분 후에 ether를

이용하여 실험동물을 마취하고 개복하여 위의 유문부 부터 장의 항문부 까지를 적출하여 charcoal의 이동물을 확인하였다.

실험순서와 소요시간은, 먼저 생리식염수 혹은木瓜추출물을 경구투여하고, 10분 후에 carbachol 혹은 loperamide를 경구투여 혹은 복강주사 하였으며, 다시 10분 후에 charcoal을 경구투여하고, 25분 후에 개복하여 charcoal의 이동물을 확인하였다(Fig. 1). 단, 정상 동물의 경우에는 생리식염수 혹은木瓜추출물을 투여하고, carbachol 혹은 loperamide는 투여하지 않은 상태로, 20분 후에 charcoal을 투여하였다(Fig. 2).

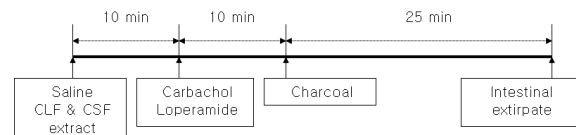


Fig. 2. Experimental procedure

4) 장의 운동성 평가

5% charcoal을 0.5 ml 씩 투여 하고 25분 후에 개복하여 장을 적출하였다. 위장의 유문부 하단부터 대장의 하단부인 항문부까지를 총 장길이(total length of intestine)로 하고, charcoal이 유문부로부터 이동한 길이(travel length of charcoal)를 확인하여 백분율로 나타내었다.

$$\text{Travel rate}(\%) = \frac{\text{travel length of charcoal}}{\text{total length of intestine}} \times 100$$

3. 통계분석

본 실험에서 얻은 결과에 대해서는 ANOVA multi t-test(JAVA, Bonferroni Ver II)로 분석하여 p값을 구했다. 각 실험군을 비교하여 p<0.05 일 때 유의성이 있다고 판정하였다. 편의상 Fig. 3을 제외한 모든 그래프에서 정상군에 대한 유의성 표기는 생략하였다.

결 과

1. 장의 운동성에 미치는 영향

1) loperamide와 carbachol 투여가 장운동에 미치는 영향

정상군에 비하여 carbachol을 경구 투여 했을 때, 실험동물들의 장운동은 유의한 증가를 보였으며, loperamide의 복강 투여는 장운동을 정상군에 비하여 유의한 감소시킴을 확인하였다(Fig. 3).

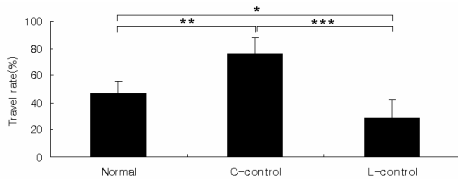


Figure 3. Effect of carbachol and loperamide on intestinal motility of rats.

The SD rats were injected subcutaneously with loperamide (0.5 mg/kg) or orally administered with carbachol (0.5 mg/kg) 10 min before charcoal meal administration. Intestinal motility was determined 25 min after the administration of charcoal meal by evaluating the percentage of passage distance to whole length of intestine. The data were expressed as mean ± SD (n=6).

Normal: normal SD rats, C-control: SD rats treated with carbachol (0.5 mg/kg), L-control: subcutaneous injection with loperamide (0.5 mg/kg). ***: P<0.001, **: P<0.01, *: P<0.05 by ANOVA test.

2)木瓜 추출물이 장운동에 미치는 영향

한국木瓜 및 중국木瓜의 전탕 추출물, 메탄올 추출물 그리고 에탄올 추출물을 경구투여한 후 장운동에 미치는 영향을 조사한 결과, 모든 실험군에서 정상군에 비하여 유의한 변화를 나타내지 않았다(Fig. 4).

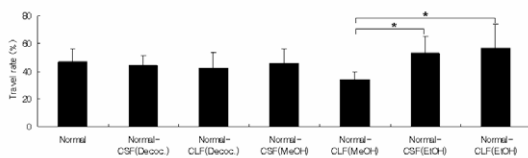


Figure 4. Effect of various extracts of CSF and CLF on intestinal motility of rats in normal condition.

The SD rats were orally administered with decoction extracts or EtOH extracts or MeOH extracts of CSF or CLF 20 min before charcoal meal administration. Intestinal motility was determined 25min after the administration of charcoal meal by evaluating the percentage of passage distance to whole length of intestine. The data were expressed as mean ± SD (n=6).

Normal: normal SD rats, Normal-CSF (Decoc.): SD rats treated with CSF decoction, Normal-CLF (Decoc.): SD rats treated with CLF decoction, Normal-CSF(MeOH): SD rats treated with 80% MeOH extracts of CSF, Normal-CLF (MeOH): SD rats treated with 80% MeOH extracts of CLF, Normal-CSF (EtOH): SD rats treated with 80% EtOH extracts of CSF, Normal-CLF (EtOH): SD rats treated with 80% EtOH extracts of CLF, *: P<0.05 by ANOVA test.

2)木瓜 추출물이 carbachol에 의해 항진된 장운동에 미치는 영향

(1) 한국木瓜와 중국木瓜의 비교

① 전탕 추출물

木瓜 전탕액을 투여한 후 carbachol에 의해 항진된 장운동에 미치는 영향을 관찰하였다. CSF(decoction)-C군과 CLF(decoction)-C군 모두 charcoal의 이동률이 C-control군에 비해 유의하게 감소되었다. 또한 CSF(decoction)-C군은 CLF(decoction)-C군 및 생리식염수(saline)-C군에 비해 유의하게 낮은 charcoal 이동률을 나타내었다(Fig. 5).

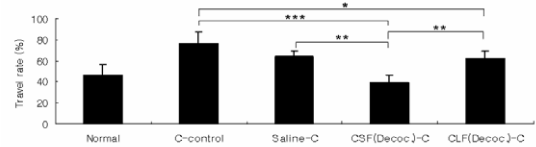


Figure 5. Effect of extracts of CSF and CLF on intestinal motility of rats in activated state by carbachol treatment.

The SD rats were orally administered with saline or decoction extracts of CSF or CLF 10 min before the oral administration of carbachol (0.5 mg/kg). Charcoal meal was administered 10 min after carbachol administration. And the intestinal motility was determined 25 min after the administration of charcoal meal by evaluating the percentage of passage distance to whole length of intestine. The data were expressed as mean ± SD (n=6).

Normal: normal SD rats, C-control: SD rats treated with carbachol (0.5 mg/kg), Saline-C: SD rats treated with saline and carbachol (0.5 mg/kg), CSF(Decoc.)-C: SD rats treated with CSF decoction and carbachol (0.5 mg/kg), CLF(Decoc.)-C: SD rats treated with CLF decoction and carbachol(0.5mg/kg). ***: P<0.001, **: P<0.01, *: P<0.05 by ANOVA test.

② 80% MeOH 추출물

80% MeOH木瓜 추출물이 carbachol에 의해 항진된 장운동에 미치는 영향을 관찰하였다. CSF(MeOH)-C군과 CLF(MeOH)-C군 모두 charcoal의 이동률이 C-control군 및 생리식염수(saline)-C군에 비해 유의하게 감소되었다(Fig. 6).

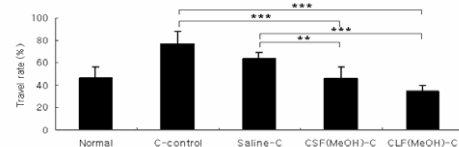


Figure 6. Effect of 80% MeOH extracts of CSF and CLF on intestinal motility of rats in activated state by carbachol treatment.

The SD rats were orally administered with saline or MeOH extracts of CSF or CLF 10 min before the oral administration of carbachol (0.5 mg/kg). Charcoal meal was administered 10 min after carbachol administration. And the intestinal motility was determined 25 min after the administration of charcoal meal by evaluating the percentage of passage distance to whole length of intestine. The data were expressed as mean ± SD (n=6).

Normal: normal SD rats, C-control: SD rats treated with carbachol(0.5 mg/kg), Saline-C: SD rats treated with saline and carbachol (0.5 mg/kg), CSF(MeOH)-C: SD rats treated with 80% MeOH extracts of CSF and carbachol (0.5 mg/kg), CLF(MeOH)-C: SD rats treated with 80% MeOH extracts of CLF and carbachol (0.5 mg/kg). ***: P<0.001, **: P<0.01 by ANOVA test.

③ 80% EtOH 추출물

80% EtOH 木瓜 추출물이 carbachol에 의해 항진된 장운동에 미치는 영향을 관찰하였다. CSF(EtOH)-C군은 charcoal의 이동률이 C-control군, saline-C군 및 CLF(EtOH)-C군에 비해 유의하게 감소되었다. CLF(EtOH)-C군의 charcoal 이동률은 C-control군에 비하여 유의한 차이를 나타내지 않았으며, 생리식염수(saline)-C군에 비하여 오히려 증가하였다(Fig. 7).

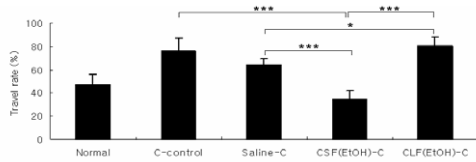


Figure 7. Effect of 80% EtOH extracts of CSF and CLF on intestinal motility of rats in activated state by carbachol treatment. The SD rats were orally administered with saline or EtOH extracts of CSF or CLF 10 min before the oral administration of carbachol (0.5 mg/kg). Charcoal meal was administered 10 min after carbachol administration. And the intestinal motility was determined 25 min after the administration of charcoal meal by evaluating the percentage of passage distance to whole length of intestine. The data were expressed as mean \pm SD (n=6). Normal: normal SD rats, C-control: SD rats treated with carbachol (0.5 mg/kg), Saline-C: SD rats treated with saline and carbachol (0.5 mg/kg), CSF(EtOH)-C: SD rats treated with 80% EtOH extracts of CSF and carbachol (0.5 mg/kg), CLF(EtOH)-C: SD rats treated with 80% EtOH extracts of CLF and carbachol (0.5 mg/kg). ***: P<0.001, *: P<0.05 by ANOVA test.

(2) 전탕 추출물, 메탄올 추출물 및 에탄올 추출물의 비교

① 한국木瓜

한국木瓜의 전탕 추출물, 메탄올 추출물 및 에탄올 추출물이 carbachol에 의해 항진된 장운동에 미치는 영향을 관찰하였다. CSF(Decoction)-C군, CSF(MeOH)-C군 및 CSF(EtOH)-C군 모두 C-control군 및 생리식염수(saline)-C군에 비하여 charcoal의 이동률이 유의하게 감소하였다. CSF(Decoction)-C군과 CSF(MeOH)-C군 그리고 CSF(EtOH)-C군의 charcoal의 이동률에는 유의한 차이가 없었다(Fig. 8).

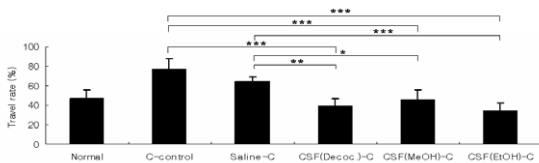


Figure 8. Effect of various extracts of CSF on intestinal motility of rats in activated state by carbachol treatment. The SD rats were orally administered with saline or decoction extracts or EtOH extracts or MeOH extracts of CSF 10 min before the oral administration of carbachol (0.5 mg/kg). Charcoal meal was administered 10 min after carbachol administration. And the intestinal motility was determined 25 min after the administration of charcoal meal by evaluating the percentage of passage distance to whole length of intestine. The data were expressed as mean \pm SD (n=6). Normal: normal SD rats, C-control: SD rats treated with carbachol (0.5 mg/kg), Saline-C: SD rats treated with saline and carbachol (0.5 mg/kg), CSF(Decoc)-C: SD rats treated with CSF decoction and carbachol (0.5 mg/kg), CSF(MeOH)-C: SD rats treated with 80% MeOH extracts of CSF and carbachol (0.5 mg/kg), CSF(EtOH)-C: SD rats treated with 80% EtOH extracts of CSF and carbachol (0.5 mg/kg). ***: P<0.001, **: P<0.01, *: P<0.05 by ANOVA test.

② 중국木瓜

중국木瓜의 전탕 추출물, 메탄올 추출물 및 에탄올 추출물이 carbachol에 의해 항진된 백서의 장운동에 미치는 영향을 관찰하였다. CLF(MeOH)-C군은 C-control군, 생리식염수(saline)-C군, CLF(Decoction)-C군 및 CLF(EtOH)-C군에 비하여 charcoal의 이동률이 유의하게 감소하였다. CLF(Decoction)-C군은 C-control군 및 CLF(EtOH)-C군에 비하여 유의하게 낮은 charcoal 이동률을 나타내었으나 saline-C군에 비하여 유의한 차이를 나타내지는 못하였다. CLF(EtOH)-C군은 생리식염수(saline)-C군에 비하여 오히려 유의하게 높은 charcoal 이동률을 나타내었다(Fig. 9).

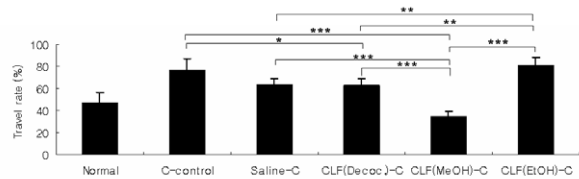


Figure 9. Effect of various extracts of CLF on intestinal motility of rats in activated state by carbachol treatment. The SD rats were orally administered with saline or decoction extracts or EtOH extracts or MeOH extracts of CLF 10 min before the oral administration of carbachol (0.5 mg/kg). Charcoal meal was administered 10 min after carbachol administration. And the intestinal motility was determined 25 min after the administration of charcoal meal by evaluating the percentage of passage distance to whole length of intestine. The data were expressed as mean \pm SD (n=6). Normal: normal SD rats, C-control: SD rats treated with carbachol (0.5 mg/kg), Saline-C: SD rats treated with saline and carbachol (0.5 mg/kg), CLF(Decoc)-C: SD rats treated with CLF decoction and carbachol (0.5 mg/kg), CLF(MeOH)-C: SD rats treated with 80% MeOH extracts of CLF and carbachol (0.5 mg/kg), CLF(EtOH)-C: SD rats treated with 80% EtOH extracts of CLF and carbachol (0.5 mg/kg). ***: P<0.001, **: P<0.01, *: P<0.05 by ANOVA test.

4)木瓜 추출물이 loperamide에 의해 저하된 장운동에 미치는 영향

(1) 한국木瓜와 중국木瓜의 비교

① 전탕 추출물

木瓜 전탕액을 투여한 후 loperamide에 의해 저하된 장운동에 미치는 영향을 관찰하였다. CSF(decoction)-L군과 CLF(decoction)-L군 모두 charcoal의 이동률이 L-control군 및 생리식염수(saline)-L군에 비해 유의한 차이를 나타내지 않았다(Fig. 10).

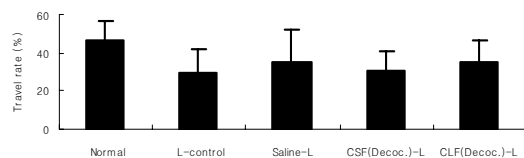


Figure 10. Effect of water extracts of CSF and CLF on intestinal motility of rats in suppressed state by loperamide treatment. The SD rats were orally administered with saline or decoction extracts of CSF or CLF 10 min before the subcutaneous injection with loperamide (0.5 mg/kg). Charcoal meal was administered 10 min after loperamide injection. And the intestinal motility was determined 25 min after the administration of charcoal meal by evaluating the percentage of passage distance to whole length of intestine. The data were expressed as mean \pm SD (n=6). Normal: normal SD rats, L-control: SD rats treated with loperamide (0.5 mg/kg), Saline-L: SD rats treated with saline and loperamide (0.5 mg/kg), CSF(Decoc)-L: SD rats treated with CSF decoction and loperamide (0.5 mg/kg), CLF(Decoc)-L: SD rats treated with CLF decoction and loperamide (0.5 mg/kg).

② 80% MeOH 추출물

80% MeOH木瓜 추출물이 loperamide에 의해 저하된 장 운동에 미치는 영향을 관찰하였다. CSF(MeOH)-L군과 CLF(MeOH)-L군 모두 charcoal의 이동률이 L-control군 및 생리식염수(saline)-L군에 비해 유의한 차이를 나타내지 않았다(Fig. 11).

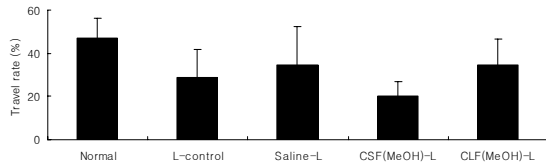


Figure 11. Effect of MeOH extracts of CSF and CLF on intestinal motility of rats in suppressed state by loperamide treatment. The SD rats were orally administered with saline or MeOH extracts of CSF or CLF 10min before the subcutaneous injection with loperamide(0.5 mg/kg). Charcoal meal was administered 10min after loperamide injection. And the intestinal motility was determined 25min after the administratsion of charcoal meal by evaluating the percentage of passage distance to whole length of intestine. The data were expressed as mean \pm SD(n=6).

Normal: normal SD rats

L-control: SD rats treated with loperamide(0.5 mg/kg)

Saline-L: SD rats treated with saline and loperamide(0.5 mg/kg)

CSF(MeOH)-L: SD rat treated with 80% MeOH extracts of CSF and loperamide(0.5 mg/kg)

CLF(MeOH)-L: SD rats treated with 80% MeOH extracts of CLF and loperamide(0.5 mg/kg)

③ 80% EtOH 추출물

80% EtOH木瓜 추출물이 loperamide에 의해 저하된 장 운동에 미치는 영향을 관찰하였다. CSF(EtOH)-L군과 CLF(EtOH)-L군 모두 charcoal의 이동률이 L-control군 및 생리식염수(saline)-L군에 비해 증가하였으나 통계적 유의성은 없었다(Fig. 12).

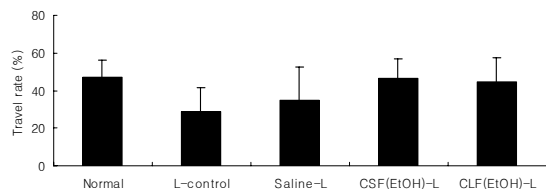


Figure 12. Effect of EtOH extracts of CSF and CLF on intestinal motility of rats in suppressed state by loperamide treatment.

The SD rats were orally administered with saline or EtOH extracts of CSF or CLF 10 min before the subcutaneous injection with loperamide (0.5 mg/kg). Charcoal meal was administered 10 min after loperamide injection. And the intestinal motility was determined 25 min after the administratsion of charcoal meal by evaluating the percentage of passage distance to whole length of intestine. The data were expressed as mean \pm SD (n=6).

Normal: normal SD rats, L-control: SD rats treated with loperamide (0.5 mg/kg), Saline-L: SD rats treated with saline and loperamide (0.5 mg/kg), CSF(EtOH)-L: SD rats treated with 80% EtOH extracts of CSF and loperamide (0.5 mg/kg), CLF(EtOH)-L: SD rats treated with 80% EtOH extracts of CLF and loperamide (0.5 mg/kg).

고찰

木瓜의 기원으로 대한약전의한약(생약)규격집⁴⁾에는 “장미과(Rosaceae)에 속하는 모과나무 *Chaenomeles sinensis*(Thouin)

Koehne의 잘 익은 열매”로 수재되어 있으며, 북한약전¹⁹⁾에는 “사과나무과(Malaceae)에 속하는 명자나무 *Chaenomeles lagenaria*(Loisel.) Koidz.와 모과나무 *Chaenomeles sinensis*(Thouin) Koeh.의 익은 열매”로 되어 있고, 中華人民共和國藥典⁵⁾에는 같은 종의 “貼梗海棠(명자꽃) *Chaenomeles speciosa*(Sweet) Nakai의 성숙과실”로 되어 있으나, 中華人民共和國藥典 1977年版²⁰⁾에는 “貼梗海棠 *C. speciosa* 혹은木瓜 *C. sinensis*의 열매”라 되어 있었다. 中華民國中藥典範²¹⁾에는 “貼梗海棠 *Chaenomeles lagenaria*(Loisel) Koidz.의 열매”로 되어 있는데, *Chaenomeles speciosa*(Sweet) Nakai와 *Chaenomeles lagenaria*(Loisel) Koidz.는 같은 식물로 이름은 명자꽃 또는 山棠花로 불린다.²²⁾ 이와 같이 우리나라에서는木瓜의 기원식물이 모과나무 *C. sinensis*인데 비하여, 중국에서는 명자꽃 *C. speciosa*로 서로 다르며, 中華本草²⁾에서는 “모과나무 열매를 光皮木瓜라 하고, 명자꽃 열매를 皺皮木瓜”라 하고 있다.

우리나라에서는 東醫寶鑑²³⁾에木瓜의 鄉名을 “모과”, 槲櫨의 鄉名을 “명자”로 기술하고 있는 것으로 보아, 모과나무를木瓜로 사용하여 왔으나, 중국에서는 新修本草²⁴⁾에 “又有槲櫨, 大而黃, 可進酒祛痰”이라 한 바와 같이 크기가 크고 노란색인 모과나무 *C. sinensis*의 열매를 槲櫨로, 貼梗海棠 *C. lagenaria*의 열매를木瓜로 사용하여 왔음을 알 수 있다.

木瓜는 名醫別錄¹⁾에 “木瓜實 味酸, 溫, 無毒, 主治濕痺邪氣, 霍亂, 大吐下, 轉筋不止, 其枝亦可煮用.”이라 하여木瓜實이라는 이름으로 처음 收載된 이래, 日華子本草²⁵⁾에서는 “止吐瀉, 奔豚及脚氣, 水腫, 冷熱痢, 心腹痛, 療渴, 嘔逆, 痰唾”라 하였으며, 本草拾遺²⁵⁾에서는 名醫別錄¹⁾의 효능 이외에 “木瓜, 下冷氣, 強筋骨, 消食, 止水痢後渴不止, 作飲服之. 又是脚氣衝心, 取一顆祛子, 煎服之, 嗽者更佳. 又止嘔逆, 心隔痰唾”라 하였으며, 또한 “槲櫨, 本功外, 食之去惡心, 其氣辛香, 致衣箱中 殺蟲魚, 食之止心中酸水, 水痢.”라 하여木瓜와 槲櫨의 효능을 구별하였다.

모과나무 *C. sinensis*와 명자꽃 *C. lagenaria*은 모두 중국 원산으로 우리나라에서는 정원수로 재배하고 있다.²²⁾

모과나무 *C. sinensis* 열매의 약리에 대한 연구로는, 김¹²⁾은 모과가 태양인 체질의 지방산화효소의 활성을 저해하여 비만치료에 쓰일 수 있음을, 이 등¹⁴⁾은 모과 에탄올추출물은 알코올 투여로 증가된 유리기 해독계 효소인 SOD, catalase 및 GSH-Px활성은 억제시키고 지질과산화물 함량을 저하시킴으로써, 항산화제로서의 활용성과 알코올 투여로 손상된 간 조직의 보호에 응용할 수 있는 가능성을 제시하였고, 이 등²⁶⁾은 모과 열수추출물이 LPS에 의해 유발되는 항염증반응을 조절하므로 염증반응에 관련된 면역치료제로 활용할 수 있음을 제시하였고, Gao 등¹⁰⁾은 모과에서 추출한 항종양 성분의 활성도를 보고하였으며, Oku 등¹³⁾은 모과의 에탄올 추출물이 알레르기로 인한 소양증에 효과가 있음을, Lee 등¹⁵⁾은 모과에서 추출한 triterpenoid 성분이 혈액응고에 관여하는 조직 thromboplastin을 억제하는 작용을, 신 등¹⁶⁾은 모과 지용성 추출물이 피부의 멜라닌 색소를 생성하는 tyrosinase 활성을 억제하는 효능을 보고하였다. 명자꽃 *C. speciosa*(Sweet) Nakai 열매의 약리에 대한 연구로는, 열매의 추출물인 glucosides에서 Dai 등¹⁷⁾은 adjuvant arthritis에 효과가 있음을, Chen 등¹⁸⁾은 collagen으로 유도한 관절염에 효과가 있

음을 보고하였다.

木瓜는 임상에서 中焦濕瀉를 宣化하는 효능이 있어 吐瀉를 다스리며, 吐瀉가 과다하여 생긴 轉筋을 緩解하는 작용이 있으므로,²⁾ 木瓜가 腸運動에 영향을 미칠 것으로 사료되나, 이에 대한 실험은 아직 보고되지 않았다. 이에 저자는 吐瀉와 痢疾에 사용되는木瓜의 효능을 검증하기 위해, carbachol 또는 loperamide를 투여한 흰쥐의 장운동에木瓜가 미치는 영향을 비교 검토하였다.

Carbachol은 carbamylcholine이라고도 하며, choline ester의 한 종류로, 양전하를 띤 제 4 급 암모늄 화합물(quaternary ammonium compound)이며 부교감신경흥분제(parasympathomimetic drug)로 acetylcholine receptor (AChR)의 agonist로 작용하고, Muscarinic receptor를 흥분시키며, 위장관 및 방광 등의 평활근을 수축시키는 작용이 현저하다.²⁷⁾ Carbachol은 결장상피세포(colonic epithelial cell line)에서의 chloride(Cl⁻) 분비를 촉진시키고, Ca²⁺를 증가시키며,²⁸⁾ 주로 M3 muscarinic receptor subtype을 통하여 위장관이나 요로에서의 직접 근수축(direct contraction)을 일으키는 것으로 알려져 있다.²⁹⁾ 따라서 동물이나 사람에게 carbachol을 투여하면 변을 묽게 하고 설사를 유발한다.³⁰⁾

Loperamide는 경인염산(hydrochloride; HCl)으로 설사치료에 사용되며, 대장의 μ -opioid receptor에 agonist로 작용한다. 다른 opioid와는 달리 중추신경계에는 작용하지 않으며, myenteric plexus의 활성을 저하함으로써 장관벽 평활근의 운동성을 감소시키고, 장관의 수분 흡수를 증가시키며, 위장관 반사(gastrocolic reflex)를 억제한다.³¹⁾ 이와 같이, loperamide는 장운동을 억제하여 배변시간을 연장시킴으로써, 동물이나 사람에게 실험적 변비를 유발시키기 위하여 사용되기도 한다.³⁰⁾

본 연구에서는木瓜 추출물을 흰쥐에 경구투여하고 carbachol을 투여하여 위장관 수축을 항진시킨 후 charcoal meal을 투여하여 장관 내 charcoal의 이동거리를 측정함으로써木瓜 추출물이 carbachol에 의한 장운동 항진에 미치는 영향을 관찰하였으며, 또한木瓜 추출물을 흰쥐에 경구투여하고 loperamide를 복강 주사하여 장운동을 억제시킨 후 charcoal meal을 투여하여, 장관 내 charcoal의 이동거리를 측정함으로써木瓜 추출물이 loperamide에 의한 장운동 억제에 미치는 영향을 관찰하였다.

정상 흰쥐에木瓜 추출물을 투여한 후 장관 내 charcoal의 이동거리를 측정한 결과, 한국木瓜와 중국木瓜의 전탕 추출물, EtOH 추출물 및 MeOH 추출물 모두 정상군에 비하여 장관내 charcoal 이동거리에 유의한 변화를 일으키지 않았다. 따라서 정상 흰쥐의 장운동에 대한木瓜 추출물은 영향을 미치지 않음을 확인할 수 있었다.

흰쥐에 carbachol을 투여한 대조군(C-control)에서는 정상군에 비하여 장관 내 charcoal의 이동거리가 유의하게 증가하였다. 그러나 한국木瓜 및 중국木瓜 전탕액을 경구투여한 후 carbachol을 투여한 군에서는 대조군에 비하여 charcoal의 이동거리가 유의하게 감소하였으며, MeOH 추출물에서도 한국木瓜 및 중국木瓜 모두 carbachol에 의한 장운동 항진을 유의하게 억제하였다. EtOH 추출물에서는, 한국木瓜의 경우 장운동 항진을 유의하게 억제하였으나, 중국木瓜는 carbachol에 의한 장운동 항진을 억제하지 못하였다. 따라서 중국木瓜의 EtOH 추출물을 제외한 전탕 추출물, MeOH 추출물, 그리고 한국木瓜의 전탕 추출물, EtOH 추출물, MeOH 추출물 모두 carbachol에 의한 장운동 항진을

유의하게 억제함을 알 수 있었다.

추출방법에 따른 장운동 억제효과는 한국木瓜의 경우 전탕 추출물과 EtOH 추출물이 유사한 수준으로 강하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었고, 중국木瓜의 경우 MeOH 추출물에서 다른 추출물에 비하여 장운동 억제효과가 유의성 있게 높았다. 한국木瓜와 중국木瓜의 장운동 억제효과를 비교하면, 전탕 추출물과 EtOH 추출물에서 국산이 중국木瓜에 비하여 유의하게 높은 장운동 억제효과를 나타내었다.

흰쥐에 loperamide를 투여한 대조군(L-control)에서는 정상군에 비하여 장관내 charcoal의 이동거리가 유의하게 감소하였다.木瓜 추출물을 구강투여한 후 loperamide를 투여한 군의 장관내 charcoal 이동거리는 대조군에 비하여 유의한 차이를 나타내지 않았다. 따라서木瓜 추출물은 loperamide에 의한 장운동 억제에 유의한 영향을 미치지 않음을 알 수 있었다.

이상과 같이木瓜 추출물은 carbachol에 의한 장운동의 항진을 억제하되, loperamide에 의한 장운동 억제에는 영향을 미치지 않았다. 따라서木瓜 추출물은 장관 평활근에 대한 carbachol의 작용을 차단 또는 억제함으로써, 장의 수축을 억제하고, 장의 운동성을 저하시키는 것으로 추정된다. 이러한 결과는 임상에서木瓜 추출물을 설사 및 장경련의 치료에 활용하는 근거가 될 수 있을 것으로 보이나, 그 기전에 대하여는 추후 더 자세한 연구가 요구된다. 또한 한국木瓜 추출물이 중국木瓜 추출물에 비하여 우수한 장경련 억제효과를 나타낸 이유에 대해서도 상세히 연구할 필요가 있으며, 그 밖에木瓜 추출물이 carbachol의 요로평활근에 대한 작용도 억제하는지, 또는 carbachol 외에 다른 acetylcholine receptor agonist의 작용도 억제할 수 있는지, 더 나아가서는 loperamide 외에 다른 opioid receptor agonist에 대해서도 아무런 영향을 미치지 않는지 등에 대해서도 연구할 필요가 있을 것으로 사료된다.

결론

한국木瓜(*Chaenomeles Sinensis Fructus*)와 중국木瓜(*Chaenomeles Lagenariae Fructus*)가 腸運動에 미치는 영향을 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 한국 및 중국의木瓜는 정상 흰쥐의 장운동에 유의한 변화를 일으키지 않았다.
2. 한국木瓜와 중국木瓜 모두 carbachol에 의해 항진된 흰쥐의 장운동을 억제하였다. 한국木瓜는 추출방법에 따라 유의한 차이가 없었고, 중국木瓜는 메탄올 추출물에서 다른 추출물에 비하여 유의하게 높은 억제 효과를 나타내었다. 한국木瓜와 중국木瓜를 비교한 경우, 중국木瓜에 비하여 한국木瓜가 전탕 추출물과 에탄올 추출물에서 유의하게 높은 장운동 억제 효과를 나타내었다.
3. 한국木瓜와 중국木瓜 모두 loperamide에 의해 저하된 흰쥐의 장운동에 유의한 변화를 일으키지 않았다.

이상의 결과,木瓜는 carbachol에 의하여 항진된 장운동을 억제하며, loperamide에 의하여 저하된 장운동에는 영향을 미치지 않음을 알 수 있으며,木瓜의 장운동 억제효과는 중국木瓜에 비하여 한국木瓜가 우수한 것으로 나타났다.

감사의 글

이 논문은 2010년도 경원대학교 연구비 지원을 받았기에 감사드립니다.

참고문헌

1. 陶弘景 集. 尚志鈞 輯校. 名醫別錄. 北京:人民衛生出版社. 1986:198.
2. 國家中醫藥管理局《中華本草》編委會. 中華本草. 上海:上海科學技術出版社. 1999:(4)113-9.
3. 江蘇新醫學院編. 中藥大辭典 上冊. 上海:上海科學技術出版社. 1979:349-351.
4. 식품의약품안전청 고시 제2005-54. 대한약전 8개정 대한약전의한약(생약)규격집. 2005:136.
5. 中華人民共和國衛生部藥典委員會 編. 中華人民共和國藥典 2005年版 1部. 北京:化學工業出版社. 2005:41.
6. Williams, V.M., Porter, L.J. and Hemingway, R.W. Molecular weight profile of proanthocyanidine polymers. *Phytochemistry*. 1983;22:569.
7. Matsuo, T. and Ito, S. A simple and rapid purification method of condensed tannins from several young fruits. *Agric. Biol. Chem.* 1981;45:1884.
8. Im, K. S. and Roh, S. B. Two Major Triterpene Acids from the Fruits of *Chaenomeles sinensis* Koehene. *Pusan Bull. Pharm. Sci.* 1991;25:1.
9. Im, K. S. and Roh, S. B. Structures of Chaenoside A and B Isolated from the Fruit of *Chaenomeles sinensis* Koehene. *Pusan Bull. Pharm. Sci.* 1994;28:35.
10. Gao H, Wu L, Kuroyanagi M, Harada K, Kawahara N, Nakane T, Umehara K, Hirasawa A, Nakamura Y. Antitumor-promoting constituents from *Chaenomeles sinensis* KOEHNE and their activities in JB6 mouse epidermal cells. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2003 Nov;51(11):1318-21.
11. Guo X, Zhang L, Quan S, Hong Y, Sun L, Liu M. Isolation and identification of Triterpenoid compounds in the fruits of *Chaenomeles lagenaria* (Loisel.) Koidz. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 1998 Sep;23(9):546-7.
12. 김중화. 사상체질별 약물의 Lipase 저해활성을 통한 항비만효능에 관한 실험적 연구. *대한동의생리학회지*. 2005;19(3):710-5.
13. Gao H, Wu L, Kuroyanagi M, Harada K, Kawahara N, Nakane T, Umehara K, Hirasawa A, Nakamura Y. Antitumor-promoting constituents from *Chaenomeles sinensis* KOEHNE and their activities in JB6 mouse epidermal cells. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2003 Nov;51(11):1318-21.
14. 이유미, 이재준, 신형덕, 이명렬. 에탄올에 의해 유발된 간독성에 대한 모과 추출물의 보호효과. *한국식품영양과학회지*. 2006;35(10):1336-42.
15. Lee MH, Han YN. A new in vitro tissue factor inhibitory triterpene from the fruits of *Chaenomeles sinensis*. *Planta Med.* 2003 Apr;69(4):327-31.
16. 신유정, 한대석, 김석중, 김인호. 역미셀계를 이용한 지용성 식물체 추출물의 tryosinase 저해효과 분석. *한국식품과학회지*. 2000;32(3):736-41.
17. Dai M, Wei W, Shen YX, Zheng YQ. Glucosides of *Chaenomeles speciosa* remit rats adjuvant arthritis by inhibiting synoviocyte activities. *Acta Pharmacol Sin.* 2003 Nov;24(11):1161-6.
18. Chen Q, Wei W. Effects and mechanisms of glucosides of *chaenomeles speciosa* on collagen-induced arthritis in rats. *Int Immunopharmacol.* 2003 Apr;3(4):593-608.
19. 조선민주주의 인민공화국 보건부 약전위원회. 조선민주주의 인민공화국 약전 제 5판. 평양:의학과학출판사. 1996:169.
20. 中華人民共和國衛生部藥典委員會 編. 中華人民共和國藥典 1977年版 1部. 北京:人民衛生出版社. 1978:82,83.
21. 行政院衛生署中醫藥委員會 中藥典編輯委員會 編. 中華民國中藥典範 1985年版. 臺北:達昌印刷有限公司. 1985:296-8.
22. 李愚喆. 韓國植物名考. 서울:아카데미서적. 1996:468,469.
23. 許浚著. 東醫寶鑑. 서울:南山堂. 1986:711.
24. 蘇敬 等撰. 尚志鈞 輯校. 新修本草. 安徽:科學技術出版社. 1981:446,447.
25. 唐慎微 著. 尚志鈞 點校. 大觀本草. 安徽:科學技術出版社. 2003:710,711.
26. 이태진, 우경진, 서성일, 신상우, 김상찬, 권영규, 박종욱, 권택규. 木瓜, 虎杖根 및 乳香 추출물이 Raw 264.7 cell에서 LPS로 유도된 nitric oxide 생성에 미치는 영향. *동의생리병리학회지*. 2006;20(3):603-8.
27. Rhee Jong-Chul. Muscarinic Receptor Subtype Controlling the Carbachol-Induced Muscle Contraction in Guinea Pig Gastric Antrum. *The Korean Journal of Physiology and Pharmacology*. 2000;4(2):105-111.
28. Dharmasathaphorn K, Pandol SJ. Mechanism of chloride secretion induced by carbachol in a colonic epithelial cell line. *J Clin Invest.* 1986;77(2):348-54.
29. Uchiyama T, Chess-Williams R. Muscarinic receptor subtypes of the bladder and gastrointestinal tract. *J Smooth Muscle Res.* 2004;40(6):237-47.
30. Saito T, Mizutani F, Iwanaga Y, Morikawa K, Kato H. Laxative and anti-diarrheal activity of polycarbophil in mice and rats. *Jpn J Pharmacol.* 2002;89(2):133-41.
31. Hwang, Se-Hee. Antidiarrheal Effect of LacteolTM-Loperamide Combination on Castor oil-induced Mice Model. *한국응용약물학회지*. 2002;10(4):236-9.