

加味歸脾湯이 흰쥐의 胃潰瘍에 미치는 影響

白 東 鎭*

ABSTRACT

Studies on the effect of Kamikuibitang on the Gastric Ulcer in Rats.

Dept. of Korean Medicine, Graduate School, Dong Eui University

Dong Jin Baek.

This study was aimed to evaluate the anti-pain effect of Kamikuibitang in acetic acid method and the anti-ulceration effect of Kamikuibitang in indomethacin, aspirin and immobilization stress method in rats.

The results were follows ;

1. The anti-pain effects of Kuibitang and Kamikuibitang were decreased compared with those of control group.
2. In indomethacin and aspirin method, the anti-ulcerative effects of experimental groups were shown compared with those of control group.
3. In immobilization stress method, the anti-ulcerative effect of experimental groups was significantly

* 東義大學校 大學院 韓醫學科 脾系內科專攻

shown compared with that of control group.

4. The serum gastrin levels of Kuibitang groups showed very significant decrease in indomethacin-induced and immobilization stress-induced ulcers.

The serum gastrin levels of Kamikuibitang groups showed very significant decrease in indomethacin-induced, aspirin-induced and immobilization stress-induced ulcers.

5. The serum V_{B12} levels of Kuibitang groups showed very significant increase in both indomethacin-induced and immobilization stress-induced ulcers.

The serum V_{B12} levels of Kamikuibitang groups showed significant increase in aspirin-induced and immobilization stress-induced ulcers whereas very significant increase in indomethacin-induced ulcer.

According to the above results, it was concluded that Kamikuibitang had very significant anti-ulceration effect as well as anti-pain effect on gastric ulcer in rats.

I. 緒 論

現代의 극심한 경쟁사회에 있어서의 과도한 肉體的·精神的 Stress⁹⁾는 물론, 불규칙한 食事習慣⁴⁾, 藥物의 惡·濫用^{17,55)}, 흡연^{20,21,59)}, 술^{33,53)}, 커피^{54,60)}, 청량음료⁶³⁾ 및 양념류^{3,14)} 등의 適用은 消化器 疾患 특히 그 중에서도 胃潰瘍을 많이 발생시키고 있다.

위궤양은 胃粘膜의 胃酸에 의한 局限된 조직의 상실을 뜻하며²⁹⁾ 대개 식사후 30-60분에 上腹部 및 心窩部疼痛, 타는 듯한 느낌, 痙攣, 쥐어뜯는 것 같은 느낌, 膨滿感, 壓迫感, 신물, 吐血 및 黑便 등의 증상이 나타난다^{4,14,18,34,35)}.

韓醫學적으로는 위궤양은 胃脘痛, 胃痛, 心痛, 心腹痛, 噯氣, 吞酸, 吐酸 및 嘈雜 등의 범주에 속한다^{5,15,18,22,34,35,39,43,44,45,47,51)}.

위궤양에 대한 한의학적 實驗 研究로는 金^{9,10,12,13)}, 朴¹⁶⁾, 朱³⁶⁾, 許⁴⁰⁾, 黃³⁸⁾ 등이 있으나 본 실험에 사용한 加味歸脾湯에 대한 보고는 아직 없었다.

이에 著者は 위궤양 흰쥐에 加味歸脾湯을 투여한 후 鎮痛效果와 抗潰瘍效果, 血中 Gastrin 含量 및 血中 V_{B12} 含量을 관찰하였던 바 유의한 結果를 얻

었기에 報告한다.

II. 實 驗

1. 材料

(1) 藥物

본 실험에서 사용한 약재는 李圭駿(1855-1923)의 醫鑑重磨^{26,27)}에 수재된 加味歸脾湯의 구성약물로서 시중 약제상에서 구입하여 사용하였다.

1) 歸脾湯(1첩)

黃耆	Astragali Radix	
白茯苓	Poria(Hoelen)	
元肉	Longanae Arillus	
白扁豆	Dolichi Semen	8 g
人蔘	Ginseng Radix	
白朮	Atractylis Rhizoma	
橘皮	Aurantii nobilis Pericarpium	
當歸	Angelicae gigantis Radix	
酸棗仁	Zizyphi Semen	
砂仁	Amomi Semen	4 g
荊芥	Schizonepetae Herba	
延胡索	Corydalis Tuber	
沒藥	Myrrha	
甘草	Glycyrrhizae Radix	2 g
Total ts120		60 g

2) 加味歸脾湯(1첩)

黃耆	Astragali Radix	
白茯苓	Poria(Hoelen)	
元肉	Longanae Arillus	
白扁豆	Dolichi Semen	8 g
人蔘	Ginseng Radix	
白朮	Atractylis Rhizoma	
橘皮	Aurantii nobilis Pericarpium	
當歸	Angelicae gigantis Radix	
酸棗仁	Zizyphi Semen	
砂仁	Amomi Semen	4 g
荊芥	Schizonepetae Herba	
延胡索	Corydalis Tuber	
沒藥	Myrrha	
甘草	Glycyrrhizae Radix	2 g
松花粉(末)	Pini Flos	2 g
Total		62 g

(2) 動物

동물은 동양과학상사의 dd계 체중 20 - 25g 수컷 생쥐와 Wister계 체중 200 - 250g 수컷 흰쥐를 사용하였으며 물과 고형사료(동양과학상사)를 공급하면서 실험실환경에 2주간 순응시킨 후 사용하였다.

2. 方法

(1) 檢液의 調製

상기의 처방에 따라 조제한 후 귀비탕 및 가미귀비탕 각각 10첩 분량을 5000ml round flask 에 물과 함께 넣은 후 3시간 가열 추출하고 여과액을 rotary evaporator로 감압농축하여 각각 108g, 105g을 얻었다.

(2) 實驗群

실험군을 3개군으로 나누어 대조군, 귀비탕투여군 및 가미귀비탕투여군으로 하고 각각 6마리를 배정하였으며, 대조군에는 생리식염수를 투여하였고 귀비탕 및 가미귀비탕을 각각 100g당 108mg, 105mg을 투여하였다.

(3) 鎮痛作用

Whittle法⁵²⁾에 따라 생쥐 6마리를 1조로 하여 생리식염수, 귀비탕 및 가미귀비탕을 각각 경구투여하고 30분후에 0.7% 초산생리식염수액을 0.1ml/10g을 복강내 투여, 10분후 10분간의 Writhing syndrome의 빈도를 측정하였다.

(4) 胃潰瘍 誘發 및 抗潰瘍效果測定

1) Indomethacin潰瘍

흰쥐를 물만 공급하면서 24시간 節食시킨 후 indomethacin 20mg/kg을 경구 투여하고 30분 및 2시간 후에 각각 약물을 경구 투여하였다. indomethacin 투여 6시간 후에 ether로 마취하여 胃를 적출하고 胃內에 10% formalin을 주입하고, 10% formalin에 10분 이상 고정된 후 대만부를 따라 절개하여 궤양의 정도를 肉眼으로 측정하였다.

2) Aspirin潰瘍

흰쥐를 물만 공급하면서 24시간 節食시킨 후 aspirin 100mg/kg을 경구 투여하고 그 다음날 저녁부터 먹이와 약물을 1일 2회 4일간 경구 투여하였다. aspirin투여 4시간 후에 궤양발생을 확인하였으며 최종 약물투여 4시간 후에 ether로 마취하여 胃를 적출하고 胃內에 10% formalin을 주입하고, 10% formalin에 10분 이상 고정된 후 대만부를 따라 절개하여 궤양의 정도를 肉眼으로 측정하였다.

3) 拘束스트레스潰瘍

흰쥐 8마리를 1조로 하여 나무로 만든 구속상자(5x20x5 cm)에 넣어 1일 12시간씩 3일간 구속하였으며 구속된 12시간 동안은 節食시켰다. 실험군은 구속 12일전부터 1일 1회 검액을 경구 투여하였으며, 구속부여동안은 구속전과 구속후에 1일 2회 경구 투여하였다.

4) 胃潰瘍 發生의 觀察方法

胃를 적출하여 10% 중성 formalin용액에 10분간 고정된 후 대만부를 따라 절개하여 평평하게 펴서

위점막 주름의 정도와 울혈성 점막충혈의 정도 및 궤양발생의 정도를 肉眼으로 관찰하였다.

그 판정은 아래의 기준에 의하였으며 관측치의 유의성을 알아보기 위하여 X^2 -test를 시행하였다.

- +++ : 점막주름이 사라지고 중등도의 울혈성 점막충혈이나 궤양을 나타냄.
- ++ : 점막주름이 사라지고 미약한 울혈성 점막충혈이 나타남.
- + : 점막주름이 사라짐.
- : 정상적 선홍색 주름의 점막을 나타냄.

5) 採血 및 血清分離

궤양 유발 후 흰쥐를 ether로 가볍게 마취한 후 심장천자로 혈액을 채취하고 3000rpm에서 15분간 원심분리하여 혈청을 분리하였다.

6) 血中 Gastrin 含量的 測定

혈청중 gastrin 함량측정은 RIA (Radioimmunoassay)법으로 전용 kit (ICN Biomedicals, Inc., U.S.A.)를 사용하여 측정하였다.

7) 血中 V_{B12} 含量的 測定

혈청중 V_{B12} 함량 측정은 RIA (Radioimmunoassay)법으로 전용

kit (ICN Biomedicals, Inc., U.S.A.)를 사용하여 측정하였다.

III. 實驗成績

1. 醋酸法에 의한 鎮痛效果

생쥐의 Writhing syndrome 의 빈도를 측정한 결과 대조군에서는 37.6 ± 2.5 회 인데 비하여 귀비탕투여군에서는 30.7 ± 2.1 회 이었고, 가미귀비탕투여군에서는 4.8 ± 2.5 회로 측정되었고, 억제율은 귀비탕투여군에서는 18.4%, 가미귀비탕투여군에서는 87.2% 를 나타냈으며, 각각 대조군에 비하여 감소의 유의성 ($P < 0.05$, $P < 0.005$)이 인정되었다 (Table I).

Table I. Analgesic Effect of Kuibitang and Kamikuibitang by Acetic acid method in Mice.

Group	Writhing syndrome frequency	Inhibition percent	P-value
Control	37.6 ± 2.5^a	-	-
Kuibitang	$30.7 \pm 2.1^*$	18.4 %	< 0.05
Kamikuibitang	$4.8 \pm 2.5^{***}$	87.2 %	< 0.005

a) : Mean \pm Standard Error.

P : Statistical significance as compared with Control data by student t-test.

2. Indomethacin法에 의한 抗潰瘍效果

대조군에서는 점막주름이 사라지고 중등도의 울혈성 점막충혈이나 궤양이 나타난 것(+++)과 미약한 울혈성 점막충혈이 나타난 것(++)이 각각 8마리 중 2마리씩이며, 점막주름이 없어진 것(+)이 8마리 중 4마리이며, 정상적인 선홍색 주름이 나타난 것(-)은 8마리 중 1마리도 없었다. 귀비탕투여군에서는 (+++)과 (++)은 8마리 중 1마리도 없었고, (+)은 8마리 중 2마리이며, (-)은 8마리 중 6마리였다. 가미귀비탕투여군에서는 (+++)은 8마리 중 1마리도 없었고, (++)은 8마리 중 1마리였고, (+)은 8마리 중 2마리였고, (-)은 8마리 중 5마리였다.

실험군은 대조군에 비하여 유의한 ($P < 0.05$) 豫防效果가 인정되었다 (Table II).

귀비탕투여군은 대조군에 비하여 현저한 유의성 ($P < 0.025$)이 인정되었고 (Table II-1), 가미귀비탕투여군은 대조군에 비하여 유의성 ($P < 0.05$)이 인정되었다 (Table II-2).

Table II. Effect of Kuibitang and Kamikuibitang on the Gastric Ulceration of Rats in Indomethacin method. (frequency)

Group	Status of Gastric Ulcer			
	+++	++	+	-
Control	2 (0.6)	2 (1.0)	4 (2.7)	0 (3.7)
Kuibitang	0 (0.6)	0 (1.0)	2 (2.7)	6 (3.7)
Kamikui-bitang	0 (0.6)	1 (1.0)	2 (2.7)	5 (3.7)

parentheses indicate the expected frequency of the Rats.

$$X^2\text{- test : } (O - E)^2 / E = 13.05 \text{ (O; observed frequency) (E; expected frequency)}$$

X^2 0.95 (6df) = 12.59 ∴ P<0.05 difference is significant.

Status +++ : appearance of yellowish ulcer or moderate congestive hyperemia and mild disappearance of folds.

++ : appearance of mild congestive hyperemia and disappearance of folds.

+ : disappearance of folds.

- : normal folds.

Table II-1. Effect of Kuibitang on the Gastric Ulceration of Rats in Indomethacin method. (frequency)

Group	Status of Gastric Ulcer			
	+++	++	+	-
Control	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (3.0)	0 (3.0)
Kuibitang	0 (1.0)	0 (1.0)	2 (3.0)	6 (3.0)

parentheses indicate the expected frequency of the Rats.

$$X^2\text{- test : } (O - E)^2 / E = 10.66 \text{ (O; observed frequency) (E; expected frequency)}$$

X^2 0.975 (3df) = 9.35 ∴ P<0.025 difference is significant.

Table II-2. Effect of Kamikuibitang on the Gastric Ulceration of Rats in Indomethacin method. (frequency)

Group	Status of Gastric Ulcer			
	+++	++	+	-
Control	2 (1.0)	2 (1.5)	4 (3.0)	0 (2.5)
Kamikui-bitang	0 (1.0)	1 (1.5)	2 (3.0)	5 (2.5)

parentheses indicate the expected frequency of the Rats.

$$X^2\text{- test : } (O - E)^2 / E = 8.0 \text{ (O; observed frequency) (E; expected frequency)}$$

X^2 0.95 (3df) = 7.81 ∴ P<0.05 difference is significant.

3. Aspirin法에 의한 抗潰瘍效果

대조군에서는 점막주름이 사라지고 중등도의 울혈성 점막충혈이나 궤양이 나타난 것(+++)은 8마리 중 6마리이며, 미약한 울혈성 점막충혈이 나타난 것(++)은 8마리 중 2마리이며, 점막주름이 없어진 것(+)과 정상적인 선홍색 주름이 나타난 것(-)은 8마리 중 1마리도 없었다. 귀비탕투여군에서는 (+++)과 (++)은 8마리 중 각각 1마리씩이었고, (+)과 (-)은 8마리 중 각각 3마리씩이었다. 가미귀비탕투여군에서는 (+++)과 (-)은 8마리 중 각각 1마리씩이었고, (++)은 8마리 중 2마리이었으며, (+)은 8마리 중 4마리였다.

실험군은 대조군에 비하여 유의한(P<0.05) 治療效果가 인정되었다 (Table III).

귀비탕투여군은 대조군에 비하여 현저한 유의성(P<0.025)이 인정되었고 (Table III-1), 가미귀비탕투여군은 대조군에 비하여 유의성(P<0.05)이 인정되었다 (Table III-2).

Table III. Effect of Kuibitang and Kamikuibitang on the Gastric Ulceration of Rats in Aspirin method. (frequency)

Group	Status of Gastric Ulcer			
	+++	++	+	-
Control	6 (2.7)	2 (1.7)	0 (2.3)	0 (1.3)
Kuibitang	1 (2.7)	1 (1.7)	3 (2.3)	3 (1.3)
Kamikui-bitang	1 (2.7)	2 (1.7)	4 (2.3)	1 (1.3)

parentheses indicate the expected frequency of the Rats.

$$X^2\text{-test} : (O - E)^2 / E = 13.92 \quad (O; \text{observed frequency}) \\ (E; \text{expected frequency})$$

X2 0.95 (6df) = 12.59 ∴ P<0.05 difference is significant.

- Status +++ : appearance of yellowish ulcer or moderate congestive hyperemia and mild disappearance of folds.
 ++ : appearance of mild congestive hyperemia and disappearance of folds.
 + : disappearance of folds.
 - : normal folds.

Table III-1. Effect of Kuibitang on the Gastric Ulceration of Rats in Aspirin method. (frequency)

Group	Status of Gastric Ulcer			
	+++	++	+	-
Control	6 (3.5)	2 (1.5)	0 (1.5)	0 (1.5)
Kuibitang	1 (3.5)	1 (1.5)	3 (1.5)	3 (1.5)

parentheses indicate the expected frequency of the Rats.

$$X^2\text{-test} : (O - E)^2 / E = 9.92 \quad (O; \text{observed frequency}) \\ (E; \text{expected frequency})$$

X² 0.975 (3df) = 9.35 ∴ P<0.025 difference is significant.

Table III-2. Effect of Kamikuibitang on the Gastric Ulceration of Rats in Aspirin method. (frequency)

Group	Status of Gastric Ulcer			
	+++	++	+	-
Control	6 (3.5)	2 (2.0)	0 (2.0)	0 (0.5)
Kamikui-bitang	1 (3.5)	2 (2.0)	4 (2.0)	1 (0.5)

parentheses indicate the expected frequency of the Rats.

$$X^2\text{-test} : (O - E)^2 / E = 8.58 \quad (O; \text{observed frequency}) \\ (E; \text{expected frequency})$$

X2 0.95 (3df) = 7.81 ∴ P<0.05 difference is significant.

4. 拘束스트레스法에 의한 抗潰瘍效果

대조군에서는 점막주름이 사라지고 중등도의 울혈성 점막출혈이나 궤양이 나타난 것(+++)과 미약한 울혈성 점막출혈이 나타난 것(++)은 8마리중 각각 3마리씩이었고, 점막주름이 없어진 것(+)은 8마리중 2마리이며, 정상적인 선홍색 주름이 나타난 것(-)은 8마리중 1마리도 없었다.

귀비탕투여군에서는 (+++)은 8마리중 1마리도 없었고, (++)은 8마리중 3마리이며, (+)은 8마리중 4마리이며, (-)은 8마리중 1마리였다. 가미귀비탕투여군에서는 (+++)은 8마리중 1마리도 없었고, (++)은 8마리중 1마리이며, (+)은 8마리중 2마리이며, (-)은 8마리중 5마리였다.

실험군은 대조군에 비하여 현저하게 유의한 (P<0.025) 豫防效果가 인정되었다 (Table IV).

귀비탕투여군은 대조군에 비하여 유의성 (P>0.05)이 인정되지 않았고 (Table IV-1), 가미귀비탕투여군은 대조군에 비하여 유의성 (P<0.05)이 인정

되었다 (Table IV-2).

Table IV. Effect of Kuibitang and Kamikuibitang on the Gastric Ulceration of Rats in Immobilization Stress method.(frequency)

Group	Status of Gastric Ulcer			
	+++	++	+	-
Control	3 (1.0)	3 (2.3)	2 (2.6)	0 (2.0)
Kuibitang	0 (1.0)	3 (2.3)	4 (2.6)	1 (2.0)
Kamikui-bitang	0 (1.0)	1 (2.3)	2 (2.6)	5 (2.0)

parentheses indicate the expected frequency of the Rats.

$$X^2\text{- test : } \frac{(O - E)^2}{E} = 15.28 \quad (O; \text{observed frequency}) \\ (E; \text{expected frequency})$$

X^2 0.975 (6df) = 14.45 ∴ P<0.025 difference is significant.

Status +++ : appearance of yellowish ulcer or moderate congestive hyperemia and mild disappearance of folds.

++ : appearance of mild congestive hyperemia and disappearance of folds.

+ : disappearance of folds.

- : normal folds.

Table IV-1. Effect of Kuibitang on the Gastric Ulceration of Rats in Immobilization Stress method. (frequency)

Group	Status of Gastric Ulcer			
	+++	++	+	-
Control	3 (1.5)	3 (3.0)	2 (3.0)	0 (0.5)
Kuibitang	0 (1.5)	3 (3.0)	4 (3.0)	1 (0.5)

parentheses indicate the expected frequency of the

Rats.

$$X^2\text{- test : } \frac{(O - E)^2}{E} = 4.66 \quad (O; \text{observed frequency}) \\ (E; \text{expected frequency})$$

X^2 0.95 (3df) = 7.81 ∴ P>0.05 difference is not significant.

Table IV-2. Effect of Kamikuibitang on the Gastric Ulceration of Rats in Immobilization Stress method. (frequency)

Group	Status of Gastric Ulcer			
	+++	++	+	-
Control	3 (1.5)	3 (2.0)	2 (2.0)	0 (2.5)
Kamikui-bitang	0 (1.5)	1 (2.0)	2 (2.0)	5 (2.5)

parentheses indicate the expected frequency of the Rats.

$$X^2\text{- test : } \frac{(O - E)^2}{E} = 9.0 \quad (O; \text{observed frequency}) \\ (E; \text{expected frequency})$$

X^2 0.95 (3df) = 7.81 ∴ P<0.05 difference is significant.

5. 血中 Gastrin 含量的變化

흰쥐의 혈청 Gastrin 함량을 측정한 결과, 정상군에서는 206.2 ± 17.2 pg/ml인데 비하여, 대조군은 Indomethacin법에서 108.6 ± 8.5 pg/ml이었으며, Aspirin법에서 317.1 ± 10.5 pg/ml이었고, 구속스트레스법에서는 340.8 ± 19.5 pg/ml이었다.

귀비탕투여군은 Indomethacin법에서 66.5 ± 5.7 pg/ml이었으며, Aspirin법에서 260.6 ± 16.5 pg/ml이었고, 구속스트레스법에서는 139.5 ± 10.6 pg/ml이었다.

가미귀비탕투여군은 Indomethacin법에서 72.9 ± 3.3 pg/ml이었으며, Aspirin법에서 255.7 ± 10.8 pg/ml이었고, 구속스트레스법에서는 111.5 ± 18.9 pg/ml이었다,

귀비탕투여군은 대조군에 비하여 Aspirin법에서 현저한 감소의 유의성(P<0.01)이 인정되었고, Indomethacin법과 구속스트레스법에서 각각 매우 현저한 감소의 유의성(P<0.005)이 인정되었다.

가미귀비탕투여군은 대조군에 비하여 Indomethacin, Aspirin 및 구속스트레스법에서 각각 매우 현저한 감소의 유의성(P<0.005)이 인정되었다 (Table V).

Table V. Effect of Kuibitang and Kamikuibitang' on the Serum Gastrin Level of Rats in various method of Gastric Ulceration. (Mean ± S.E., pg/ml)

Group	Indomethacin method	Aspirin method	Immobilization Stress method
Normal	206.2 ± 17.2		
Control	108.6 ± 8.5	317.1 ± 10.5	340.8 ± 19.5
Kuibitang	66.5 ± 5.7***	260.6 ± 16.5**	139.5 ± 10.6***
Kamikui-bitang	72.9 ± 4.3***	255.7 ± 10.8***	111.5 ± 18.9***

Mean ± S.E : Mean ± Standard Error.

* : Statistical significance as compared with Control data. (**; @<0.01, *** ; P<0.005)

6. 血中 V_{B12} 含量的 變渾

원위의 혈청 V_{B12} 함량을 측정한 결과, 정상군에서는 1137 ± 53.9 pg/ml인데 비하여, 대조군은 Indomethacin법에서 789.7 ± 34.6 pg/ml이었으며, Aspirin법에서 1028.3 ± 23.5 pg/ml이었고, 구속스트레스법에서는 882.3 ± 42.8 pg/ml이었다.

귀비탕투여군은 Indomethacin법에서 968.7 ± 26.6 pg/ml이었으며, Aspirin법에서 1065.8 ± 26.0 pg/ml이었고, 구속스트레스법에서는 1100.5 ± 32.2 pg/ml이었다.

가미귀비탕투여군은 Indomethacin법에서 1032.0 ± 27.9 pg/ml이었으며, Aspirin법에서 1136.4 ± 23.3 pg/ml이었고, 구속스트레스법에서는 1050.1 ± 34.3

pg/ml이었다,

귀비탕투여군은 대조군에 비하여 Indomethacin법과 구속스트레스법에서는 각각 매우 현저한 증가의 유의성(P<0.005)이 인정되었다.

가미귀비탕투여군은 Aspirin 및 구속스트레스법에서 각각 현저한 증가의 유의성(P<0.01)이 인정되었고, Indomethacin법에서는 매우 현저한 증가의 유의성(P<0.005)이 인정되었다 (Table VI).

Table VI. Effect of Kuibitang and Kamikuibitang on the Serum Vitamin B12 Level of Rats in various method of Gastric Ulceration. (Mean ± S.E., pg/ml)

Group	Indomethacin method	Aspirin method	Immobilization Stress method
Normal	1137 ± 53.9		
Control	789.7 ± 34.6	1028.3 ± 23.5	882.3 ± 42.8
Kuibitang	968.7 ± 26.6***	1065.8 ± 26.0	1100.5 ± 32.2***
Kamikui-bitang	1032.0 ± 27.9***	1136.4 ± 23.3**	1050.1 ± 34.3**

Mean ± S.E : Mean ± Standard Error.

* : Statistical significance as compared with Control data. (**; P<0.01, *** ; P<0.005)

IV. 考 察

위궤양은 酸-펩신에 의해 점막,점막하조직 및 근육층까지 침범되는 局限된 조직의 상실을 의미하는 것으로 이는 위장관 점막이 胃酸에 의하여 自己消化되어 궤양을 형성한 상태이다.^{5,6,15,20,25,29)}

원인은 위액소화설⁶⁵⁾, 혈관경색설⁵⁸⁾, 신경설⁵⁶⁾ 등이 논의되었으나 공격인자와 방어인자간의 불균형에 의해 발생된다는 천평설⁶⁴⁾이 많이 설명된다. 이는 1961년 Shay와 Sun이 均衡理論⁶⁶⁾, 즉 위와 십이지장점막은 공격인자와 방어인자들 사이의 균형에 의해 保全되며 소화성궤양은 이들 두 인자 사이의 균형이 깨어질 때 발생한다는 이론으로 현재까지

도 소화성 궤양의 형성기전으로 인정된다.

이의 발생기전을 살펴보면 위장점막을 보호하는 방어인자가 궤양을 일으키게 되는 공격인자보다 열세에 놓이면 궤양이 발생한다.

공격인자는 胃酸, Pepsin 및 Gastrin이며, 방어인자는 점액층, H⁺역확산의 방지, 점막세포의 재생력, 점막조직의 세포배열, 점막조직 내의 미세순환 및 酸분비의 억제기능 등으로 알려지고 있다^{11,20,24,66}).

또 이외에 궤양을 유발시키는 약물 즉 약물성 궤양^{23,55,56,57,62,67,68,69}으로는 Corticosteroid, 非스테로이드성 항류마티스 약물, Aspirin 및 그 계통의 약물, 농도가 강한 Alcohol, 빙초산과 같이 비교적 강한 酸性물질 및 膽汁酸 등이 있다^{20,23}.

위점막의 손상이 상피세포층에만 있을 때는 糜爛이라고 하고, 점막하조직까지 나타났을 때를 '潰瘍'이라 한다. 궤양은 단순한 상처 뿐만 아니라 糜爛까지 형성되어 있는 상태가 오래 지속하는 것을 뜻한다⁵.

소화성 궤양의 특징적인 증상으로는 心窩部疼痛, 오심, 구토, 신트림, 복부팽만감, 가스찬느낌, 변비, 혈변, 토혈, 체중감소, 식욕부진, 식욕왕성 등이 있을 수 있다^{2,7}.

韓醫學에서 胃潰瘍은 胃脘痛, 吞酸, 吐酸, 嘈噯 등의 범주에 속한다^{5,15,18,22,34,35,39,43,44,45,47,51}.

靈樞⁴² 邪氣臟腑病形篇에 胃痛者 腹脹滿 胃脘當心而痛 이라 하여 胃痛, 胃脘痛 및 心下痛을 최초로 기술하였다.

素問⁴¹ 至眞要大論篇에 少陽之勝하면 欲嘔 嘔酸 하는데 諸嘔吐酸 暴注下迫 皆屬於熱 이라고 하여 熱에 의한 吐酸을 최초로 기술하였다.

朱丹溪⁴⁹는 嘈噯를 痰因火動 즉 火動其痰 이라 하여 痰濕, 氣鬱, 食積 및 熱邪를 원인이라 하였으며 嘈噯은 吞酸과 같은 種類라 하였다.

巢元方⁴⁵은 停痰과 臟腑虛弱한데 寒氣가 脾胃之間에 머물러 飲食不消하여 噎氣가 발생한다 하였고, 脉因證治⁴⁸에서는 外感吐酸水와 內傷吐酸水 로

나누었고, 張景岳⁴⁷은 脾胃에 痰飲積聚가 원인이라 하였고, 許澐³⁹은 胃脘痛을 食積胃脘痛, 痰飲胃脘痛 및 瘀血胃脘痛 으로 대별하였고, 實用中醫內科學⁵¹에서는 飲食失調, 寒氣犯胃, 七情內傷 및 脾胃虛弱 이라 하였다. 中醫內科學⁴³에서는 飲食不節, 鬱怒憂思, 脾陽素虛 를 병인으로 분류하였고, 索延昌⁴⁴은 궤양병의 원인을 精神因素, 寒氣瘀血 로 대별하고, 그의 음식 및 생활 因素가 중요하다 하였으며, 증상으로는 위산통, 소화불량, 구토, 토산 및 출혈 등이 있다 하였다.

胃潰瘍에 대한 연구 論文으로는 黃³⁸이 烏貝散과 三七根 및 烏貝散合三七根이 위십이지궤양에 대한 치료효과, 金¹²은 木香水鍼으로 위궤양에 胃酸감소의 효과, 朱³⁶는 鍼자극과 丹蔘투여의 병행으로 항궤양효과, 金¹⁰은 手拈散이 위궤양에 진통효과, 朴¹⁶은 丹蔘補血湯과 保化湯이 위액분비 및 위액酸度 억제효과, 許⁴⁰은 中脘穴이 鍼자극 및 施灸에 의하여 위궤양유발을 억제하는 효과, 金¹³은 蒼蓮湯의 항궤양효과, 金⁹은 補血安神湯이 구속스트레스성 위궤양 예방효과가 있음을 각각 報告하였다.

加味歸脾湯의 구성약물의 氣味와 效能을 보면 다음과 같다.

황기는 性溫(甘)하며 收汗固表 托瘡生氣 氣虛莫少를,

백복신은 甘淡微澁하며 補心 善鎮驚悸 恍惚健忘 兼除怒恚를,

원육은 味甘하며 歸脾益智 健忘怔忡 聰明廣記를, 백편두는 微涼하며 轉筋吐瀉 下氣和中 酒毒能化를, 인삼은 味甘하며 大補元氣 生津止渴 調榮養衛를, 백출은 味溫하며 健脾強胃 止瀉除濕 痰無不利를, 굴피는 甘溫하며 留白和脾 消痰去白을,

당귀는 性溫(甘辛微苦)하며 生血補心 扶虛益損 逐瘀生新을,

산조인은 味酸하며 斂汗去煩 多眠生用 炒用不眠을, 사인은 性溫(辛)하며 養胃進食 止痛安胎 通經破滯를,

형개는 味辛하며 能清頭目 表寒祛風 治瘡消癰腫, 연호색은 氣溫(辛苦)하며 心腹卒痛 通經活血 血崩跌撲을,

물약은 溫平하며 治瘡止痛 跌打損傷 破血通用을, 감초는 甘溫하며 調和諸藥 灸則溫中 生則瀉火를, 송화분(末)은 甘溫하며 中虛胃疼 諸瘡濕爛 創傷出血을 하고,

足太陰脾經과 足厥陰肝經으로 歸經하며 祛風益氣 收濕止血하여

治 頭眩暈 中虛胃疼 久痢 諸瘡濕爛 創傷出血한다^{27,30,31,46,50} 했다.

위궤양에 대한 실험적 방법으로는 Shay의 幽門結紮法, 節食, Immo-bilization Stress방법과 Indomethacin, Aspirin, Reserpin, Acetic acid, Serotonin, Histamin 및 Glucocorticoid 등에 의한 궤양 등등 여러방법이 보고되었다^{9,12,13,16,36,37,38,40}.

본 실험에서는 Indomethacin, Aspirin, Immobilization Stress방법에 의한 궤양을 유발하였고, 그 지표로써 위점막주름의 肉眼 관찰과 혈중 Gastrin 의 함량 및 혈중 V_{B12} 의 함량을 측정하였다.

진통효과를 관찰하기 위하여 醋酸法에 의한 진통효과를 살펴본 바,귀비탕투여군은 대조군에 비하여 18.4% 의 억제작용으로 감소의 유의성($P<0.05$)이 인정되었고, 가미귀비탕투여군은 대조군에 비하여 87.2% 의 억제작용으로 매우 현저한 감소의 유의성($P<0.005$)이 인정되었다.

Indomethacin 및 Aspirin궤양에서 실험군은 대조군에 비하여 각각 유의한($P<0.05$) 豫防效果 및 治療效果를 나타내었다.

Immobilization stress궤양에서 실험군은 대조군에 비하여 현저하게 유의한($P<0.025$) 豫防效果를 나타내었다.

혈청 Gastrin 함량을 비교 관찰한 바, Indomethacin궤양과 Immobilization Stress궤양에서는 귀비탕투여군과 가미귀비탕투여군은 대조군에 비하여 각각 매우 현저한 감소의 유의성($P<0.005$)이 있었

고, Aspirin궤양에서 귀비탕투여군은 대조군에 비하여 현저한 감소의 유의성($P<0.01$)이 인정되었으며 가미귀비탕군은 대조군에 비하여 Indo-methacin궤양, Aspirin궤양 및 Immobilization Stress궤양에서 각각 매우 현저한 감소의 유의성($P<0.005$)이 인정되었다.

생리적으로 위액분비조절은 神經調節과 위점막에서 분비되는 국소 hormone인 Gastrin에 의하여 조절되고 있다^{1,29}.

그 기능으로써는 酸分泌를 촉진시킬 뿐만아니라 Pepsinogen과 胃장효소의 분비를 자극하며, 위장관의 운동 및 점막상피의 성장에도 관여하는 것으로 알려졌다^{8,61}.

혈청 V_{B12} 함량을 비교 관찰한 바 Indomethacin궤양에서 귀비탕투여군과 가미귀비탕투여군은 대조군에 비하여 각각 매우 현저한 증가의 유의성($P<0.005$)이 있었으며, Aspirin궤양에서 귀비탕투여군은 대조군에 비하여 증가의 유의성($P>0.05$)이 인정되지 않았으며, 가미귀비탕투여군은 대조군에 비하여 현저한 증가의 유의성($P<0.01$)이 인정되었다. Immobilization Stress궤양에서 가미귀비탕투여군은 대조군에 비하여 현저한 증가의 유의성($P<0.01$)이 인정되었으며, 귀비탕투여군은 대조군에 비하여 매우 현저한 증가의 유의성($P<0.005$)이 인정되었다.

V_{B12} 는 흡수성 암적색의 결정 Cyanocobalamin이라고도 하는데 이는 조혈기구에 관여하며 DNA 합성에 Deoxyadenosylcobalamin(19)으로 보조효소 작용을 하고, 부족하면 적혈구수는 현저하게 감소되는 거대적혈구성 빈혈인 惡性貧血에 걸린다³². 惡性貧血因子로는 外因子와 內因子가 있는데 V_{B12} 는 外因子이고, 정상적인 胃液에는 內因子라는 물질이 함유되어 있으며 이는 Muco-protein의 일종이다. 이 두 인자는 결합하여 胃와 腸에서 V_{B12} 의 흡수를 증가시킨다²⁸. V_{B12} 는 內因子가 있으면 약 70% 가 흡수되고, 內因子가 없는 경우에는 약

2% 이하로 흡수량이 감소된다²⁹⁾. 따라서 위궤양에 의한 胃粘膜萎縮과 胃液결여는 $V_{B_{12}}$ 흡수에 관여하는 內因子인 Mucoprotein 즉 위점막에 대한 自家抗體와 胃壁細胞에 대한 抗體의 기능을 감소시킴으로써 $V_{B_{12}}$ 의 흡수가 저하되어 결과적으로 혈중 $V_{B_{12}}$ 함량이 감소되는 것으로 생각된다.

이상의 결과로 보아 加味歸脾湯은 귀비탕에 비하여 현저한 鎮痛效果가 있음을 입증하였는 바 이는 松花粉(末)에 의한 효과로 추론되며, 귀비탕 및 가미귀비탕 모두 抗潰瘍 및 潰瘍 治療效果가 있음을 알 수 있었다.

V. 結 論

加味歸脾湯의 鎮痛效果 및 抗潰瘍效果를 관찰하기 위하여 Acetic acid法에 의한 진통효과와 Indomethacin, Aspirin, Immobilization stress法에 의한 항궤양효과 및 血中 Gastrin 含量 과 血中 $V_{B_{12}}$ 含量을 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 진통효과는 대조군에 비하여 귀비탕과 가미귀비탕이 각각 감소의 유의성($P<0.05$, $P<0.005$)이 인정되었다.
2. Indomethacin法에 의한 항궤양 효과는 대조군에 비하여 실험군은 유의한($P<0.05$) 豫防效果가 인정되었다.
3. Aspirin法에 의한 항궤양 효과는 대조군에 비하여 실험군은 유의한($P<0.05$) 治療效果가 인정되었다.
4. Immobilization stress法에 의한 항궤양 효과는 대조군에 비하여 실험군은 현저하게 유의한($P<0.025$) 豫防效果가 인정되었다.
5. 血中 Gastrin 含量은 대조군에 비하여 귀비탕투여군이 Aspirin 궤양에서 현저한 감소의 유의성($P<0.01$)이, Indomethacin궤양과 구속스트레스

궤양에서 각각 매우 현저한 감소의 유의성($P<0.005$)이 인정되었다. 가미귀비탕투여군은 Indomethacin궤양, Aspirin궤양 및 구속스트레스궤양에서 각각 매우 현저한 감소의 유의성($P<0.005$)이 인정되었다.

6. 血中 $V_{B_{12}}$ 含量의 變化는 대조군에 비하여 귀비탕투여군이 Indo- methacin궤양 및 구속스트레스궤양에서 각각 매우 현저한 증가의 유의성($P<0.005$)이 인정되었고, 가미귀비탕투여군은 Aspirin궤양 및 구속스트레스궤양에서 현저한 증가의 유의성($P<0.01$)이 인정되었으며, Indomethacin 궤양에서 매우 현저한 증가의 유의성($P<0.005$)이 인정되었다.

이상의 실험결과로 보아 加味歸脾湯은 위궤양에 대하여 抗潰瘍 및 궤양 治療效果가 있음이 인정되고, 특히 胃潰瘍에 대한 鎮痛效果가 매우 현저하였는 바 이는 특히 松花粉(末)에 의한 효과가 크다고 추론되어 臨床治療에서 많이 응용할 수 있다고 생각된다.

VI. 參考文獻

1. 강경구, 최규완, 김우호, 김용일: Cysteamine 투여에 의하여 유발된 흰쥐의 소화성 궤양 모델에서의 위점막내 G세포 및 혈중 개스트린 농도의 변화에 대한 실험적 연구, 서울, 大韓消化器病學會雜誌, 제21권 제1호, pp.12-21, 1989.
2. 강동훈, 현진해: 소화궤양의 임상적 고찰, 서울, 대한내과학회잡지, 제38권 제5호, pp.685- 697, 1990.
3. 강양무, 김한선, 손중하: 수술적치료를 요하는 위십이지장궤양, 서울, 大韓消化器病學會雜誌, 제21권 제3호, pp.482-492, 1989.
4. 高麗醫學編輯部: 消化器疾患 診斷과 治療의 포인트, 서울, 高麗醫學, pp.101-105, 1989.
5. 具本泓: 消化器疾患의 漢方臨床, 서울, 杏林出版社, pp.87-104, 1977.

6. 김경수, 박종재, 김열홍, 현진해: 소화성궤양의 호발부위에 관한 고찰, 서울, 大韓消化器病學會雜誌, 제10권 제2호, pp.321-330, 1978.
7. 金東輝 外: 最新診斷과 治療, 서울, (株)藥業新聞出版局, pp.153-157, 1986.
8. 김애식, 김우호, 김용일: 소화성궤양에 있어서의 개스트린 분비세포의 위점막내 분포상에 대한 면역조직화학적 및 형태계측학적 연구, 서울, 大韓消化器病學會雜誌, 제20권, 제3호, pp.525-536, 1988.
9. 金永源, 金知赫, 黃義完: 補血安神湯이 拘束스트레스 흰쥐의 胃潰瘍 및 血中 Catecholamin 含量에 미치는 影響, 서울, 慶熙韓醫大論文集, Vol. 14, pp.413-430, 1991.
10. 金英俊, 柳基遠: 手拏散이 胃潰瘍 및 鎮痛에 미치는 影響, 서울, 慶熙韓醫大論文集, Vol. 9, pp.29-50, 1986.
11. 김중숙: 소화성 궤양의 병태생리, 서울, 大韓內科學會雜誌, 제33권, 제3호, pp.284-289, 1987.
12. 金昌煥: 木香水鍼이 INDOMETHACIN으로 誘發된 白鼠 胃潰瘍에 미치는 影響, 서울, 大韓韓醫學會誌, 圖書出版 鼎談, Vol. 7 pp.392- 399, 1994.
13. 金弘起, 金光湖: 蒼連湯이 흰쥐의 胃潰瘍에 미치는 影響, 서울, 慶熙韓醫大論文集, Vol. 5, pp.87-102, 1982.
14. 김혜량, 현진해: 자극성 양념류가 소화성 궤양 환자의 위산도에 미치는 영향, 서울, 大韓消化器病學會雜誌, 제23권, 제2호, pp.381-386, 1991.
15. 大韓病理學會: 病理學, 서울, 高文社, pp.697-704, 1991.
16. 朴東源, 柳基遠: 丹蔘補血湯 및 保化丸이 胃潰瘍에 미치는 影響, 서울, 慶熙韓醫大論文集, Vol. 4, pp.79-88, 1981.
17. 박실무: 소화성궤양의 역학 및 병인론, 서울, 大韓消化器病學會雜誌, 제20권 제1호, pp.1-9, 1988.
18. 裴元植: 最新漢方臨床學, 서울, 南山堂, pp.119-131, 1982.
19. 生物化學研究會 編: 生物化學, 서울, 東明社, pp.176-177, 1984.
20. 서울대학교 의과대학: 소화기학, 서울, 서울大學校出版部, pp.77-85, 1989.
21. 송인성: 소화성 궤양의 내과적 치료와 합병증에 대한 대책, 서울, 大韓消化器病學會雜誌, 제20권 제1호, pp.525-536, 1988.
22. 柳基遠: 脾系內科, 서울, 書苑堂, pp.157-169, 1987.
23. 유수영, 조남천, 강병욱: 소아에서 약물에 의한 소화성궤양의 특성 및 합병증에 관한 고찰, 서울, 大韓消化器病學會雜誌, 제22권 제4호, pp.782-790, 1990.
24. 원종호, 김진홍, 이문성, 조성원, 심찬섭: 위궤양에 대한 KU-54 (Aplace)의 치료효과, 서울, 大韓消化器內視鏡學會雜誌, 제9권 제2호, pp.195-201, 1989.
25. 醫學教育研究院: 家庭醫學, 서울, 서울大學校出版部, pp.206-208, 1989.
26. 李圭峻: 醫鑑重磨, 百病總括篇, 瀉筆本.
27. 李圭峻: 醫鑑重磨, 醫門入式, 瀉筆本.
28. 李琦烈: 營養 食餌療法, 서울, 新光出版社, pp.102-103, 1973.
29. 李文鎬, 全鍾暉, 許仁穆: 內科學(上), 서울, 學林社, pp.861-885, 1064-1073, 1986.
30. 李尙仁: 本草學, 서울, 修書院, pp.51-61, 95-96, 101-103, 112-114, 174-176, 192-194, 348-350, 384-385, 393-394, 192-194, 410-412, 445-447, 1981.
31. 李尙仁, 安德均, 辛民教: 漢藥臨床應用, 서울, 成輔社, pp.49-50, 167-168, 174, 249-251, 253-256, 308-309, 327-328, 345-350, 353-356, 358-365, 399-402, 407-408, 464-466, 1982.
32. 李榮基 外: 最新醫療大百科辭典, 서울, 新太陽社, p.399, 1991.

33. 이일남, 조현덕, 임종찬, 장세경, 김종숙: 에탄올에 의한 흰쥐의 위점막 손상에서 위점막 항산화 효소에 대한 D-Methyl Prostaglandin E1의 영향, 서울, 大韓消化器病學會雜誌, 제22권, 제4호, pp.525-536, 1990.
34. 張仁圭: 東醫消化器內科學, 서울, 科學教育社, pp.153-165, 1985.
35. 全國韓醫科大學 脾系內科學 教授共著: 脾系內科學, 서울, 그린文化社, pp.69-70, 238-252, 1991.
36. 朱貞柱, 金在圭, 安秉哲: 鍼刺戟과 丹蔘投與가 胃潰瘍에 미치는 影響, 서울, 慶熙韓醫大論文集, Vol. 10, pp.263-275, 1987.
37. 최상욱, 정진우, 박두호, 김부성, 심여립, 김명석, 박인선, 정진웅: 만성위염환자의 유문부 Gastrin 세포의 분포 및 Gastrin 농도, 서울, 大韓內科學會雜誌, 제36권, 제1호, pp.12-18, 1988.
38. 黃奎東, 朴東源, 柳基遠: 烏貝散과 三七根 및 烏貝散合三七根이 胃十二指腸 潰瘍에 미치는 影響, 서울, 大韓韓醫學會誌, 圖書出版 鼎談, Fol. 9, pp.356-367, 1994.
39. 許浚: 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, p.265, 1983.
40. 許昶會, 崔容泰: 鍼灸刺戟이 白鼠의 胃潰瘍에 미치는 影響, 서울, 慶熙韓醫大論文集, Vol.8, pp.111-127, 1984.
41. 洪元植 編: 精校黃帝內經素問, 서울, 東洋醫學研究院出版部, pp.293-305, 1985.
42. 洪元植 編: 精校黃帝內經靈樞, 서울, 東洋醫學研究院出版部, pp.36-40, 1985.
43. 江蘇新醫學院: 中醫內科學, 香港, 江蘇科學技術出版社, pp.135-140, 1977.
44. 索延昌: 新脾胃論, 山西, 山西科學技術出版社, pp.156-164, 1974.
45. 巢元方 等著: 諸病源候論, 北京, 人民衛生出版社, pp.116-117, 1982.
46. 新文豐出版公司: 新編中藥大辭典, 臺北, 新文豐出版公司, 第二冊, pp.1040-1041, 1982.
47. 張介賓: 景岳全書(上), 서울, 大成出版社, pp.437-473, 1988.
48. 朱震亨: 脈因證治, 香港, 東南出版社, pp.111-114, 1976.
49. 方廣編: 丹溪心法附餘, 서울, 大星文化社, pp.297-299, 354-356, 1989.
50. 陳兆桓: 增註本草從新, 臺北, 文光圖書有限公司, p.108, 1984.
51. 黃文東 外: 實用中醫內科學, 上海, 上海科學技術出版社, pp.134-139, 1986.
52. 高木敬次郎 等: 桔梗의 藥理學的研究(第一報), 日本藥學雜誌, 92:951-960, 1972.
53. Beaumont W: Experiments and observations on the gastric juice and the physiology of digestion. Plattsburgh NY:EP Allen, 237-9, 1833.
54. Cohn S, Booth GH: Gastric acid secretion and lower esophageal sphincter pressure in response to coffee and caffeine. NEJM 293:897, 1975.
55. Collier DSJ, Panin JA: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer perforation. Gut 26:359, 1985.
56. Feldman EJ, Sabovich KA: Stress and peptic ulcer disease Gastroenterology 78:1087, 1980.
57. Guss C, Schneider AT, Chiaramonte LT: perforated gastric ulcer in an asthmatic treated with theophiline and steroids. Case report and literature review. Ann Allergy 56:237, 1986.
58. Guth PH: Pathogenesis of gastric mucosal injury. Ann Rev Med 33:183, 1982.
59. Korman MC, Hansky J, Eaves ER, Schmidt GT: Influence of Cigaretts Smoking on healing and Relapse in Duodenal Ulcer Disease. Gastroenterology 85:871-4, 1983.
60. McArthur K, Hogan D, Isenberg JI: Relative stimulatory effect of commonly ingested

- beverages on gastric acid secretion in human, *Gastroenterology* 83:199, 1982.
61. McGuigan JE, Isaza J, Landor JH: Relationship of gastrin does, serum gastrin, and acid secretion. *Gastroenterology* 61:659-666, 1971.
 62. Messer J, Reitman D, Sacks HS, et al: Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer disease. *N engl J Med* 309:21, 1983.
 63. Ostensen H, Gudmundsen TE, Burhol PG, Bennevie O: Smoking, alcohol, coffee, and familial factors: Any associations with peptic ulcer disease? *Scan J Gastroent* 20(10):1227, 1985.
 64. Rees WDW, Turnberg LA: Mechanisms of gastric mucosal protection: A role for the 'mucusbicarbonate' barrier. *Clin Sci* 62:343, 1982.
 65. Samloff IM, Secrist DM, Passaro E: A study of relationship serum group I pepsinogen levels and gastric acid secretion. *Gastroenterology* 60:1196, 1975.
 66. Shay H, Sun DCH: Etiology of peptic ulcer disease *Am J Digest Dis* 6:29, 1961.
 67. Somerville K, Faulkner G, Langman M: Non-steroidal, anti-inflammatory drugs and bleeding peptic ulcer. *Lancet* 1:462, 1986.
 68. Turnberg LA, Ress WDW: Aspirin, ulcer, and intestinal bleeding: What do the data show ? *Gastroenterology* 83:726, 1982.
 69. Walsh JH: Gastrointestinal hormones and peptides. In: Johnson LR, ed. *Physiology of the gastrointestinal tract*. Vol 1, pp55-144, New York, Raven Press, 1981.