

생약복합제 P020701의 항위염 및 항궤양 효과

정춘식* · 현진이 · 강민희¹ · 김현표 · 박지만 · 이상윤²

¹덕성여자대학교 약학대학, ²(주)풀무원 테크

Antigastritic and Anti-ulcerative Effect of P020701

Choon Sik Jeong*, Jin Ee Hyun, Min Hee Kang¹, Hyun Pyo Kim, Ji Man Park, and Sang Yun Lee²

¹College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul 132-714, ²R&D center, Pulmuone Tech. Co. LTD. Seoul, Korea

Abstract – Present study was carried out for development of a new supplementary product with gastroprotective effect. Natural Products mentioned that have GI protective property in Dongeuibogam and reports were evaluated anti-bacterial activity against *Helicobacter pylori*, then five herbs were selected. The material used for the test were water extract of *Alpinia oxyphylla* (AO), *Astragalus membranaceus* (AM), *Cinnamomum loureirii* (CL), *Citrus aurantium* (CA), *Amomum villosum* (AV). They were tested individually on HCl ethanol-induced gastric lesion in rats, AV, CL, AO showed the most significant effectiveness, respectively. Then two mixture different in their content ratio (P020701-1, -2) and complex with P020701-1 (CP) were made, and tested on HCl ethanol, indomethacin-induced gastric lesion, aspirin-ligature, Shay ulcer and gastric secretion. P020701-1, -2 and CP showed significant effect on HCl ethanol, indomethacin-induced gastric lesion, and Shay ulcer. It can be regarded that the antigastritic and anti-ulcerative effects of P020701-1, -2 and CP are originated from reduction of total acid output identified by gastric secretion test.

Key words – P020701-1, -2, complex with P020701-1, antigastritic, anti-ulcerative

서 론

위내에 염산이 존재한다는 사실은 이미 150여년 전 William Beaumont에 의해 주장되었다. 그 후 계속된 연구를 통해 위산이 위점막 손상과 위궤양을 일으키는 가장 주된 원인이라고 인식되어 왔다. 이 중 위염의 경우는 위점막까지, 위궤양은 점막하 근층까지 손상된 것을 의미한다. 위점막은 내·외부의 공격인자에 노출되어 있다. 위점막은 정상적인 상태에서는 고유의 방어기전에 의해 염산, 펩신 및 담즙산 등, 내인성 공격인자들로부터 보호되고 있다. Shay 등¹⁾은 소화성궤양이 공격인자와 방어인자의 불균형에 의한 것이라 주장하였는데 acetylcholine, gastrin, histamine, pepsin, 위산, 담즙염 등은 공격인자로서 역할을 하고 염산과 pepsin의 공격에 의한 점막손상에 대한 방어작용으로는 점액분비, bicarbonate 분비, 점막혈류, 빠른 손상세포 수복 등이며 이 밖에 prostaglandin 등도 소화성 궤양의 방어인자도 작용한다고 보고하였다.

본 연구에서 사용한 5종의 생약에 관한 현재까지의 연구

보고내용은 다음과 같다. 익지인(*A. oxyphylla* Miq.)의 성분인 diarylhetanoid가 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate (TPA)을 처리한 생쥐 피부에서 NF-κB의 활성 억제체를 통하여 COX-2와 iNOS의 발현을 감소시킨다는 보고가 있었으며,²⁾ Kubo 등³⁾은 익지인의 50% 에탄올 엑스가 항이노, 항궤양, 항치매 및 학습을 향상시키는 효과가 있다고 보고하였다. Gong 등⁴⁾은 황기(*A. membranaceus*)와 감초, 생강 등이 포함된 처방이 상부소화기계 출혈에 효과가 있었다고 하였으며, Fang⁵⁾은 황기가 포함된 처방이 *C. pylori*로 인한 감염을 직간접적으로 억제한다고 보고하였고, 강 등⁶⁾은 사염화탄소로 유발한 간독성 시험에서 황기가 대조군에 비하여 GPT 수치를 59% 억제, 이 등⁷⁾은 황기에서 분리한 2종의 isoflavone glycoside가 COX-2 저해작용이 있음을 보고하였다. Buchalter⁸⁾는 육계(*C. loureirii* Nees.)의 탄닌 엑스에서 flavan류 다중체를 분리 동정하였다. Pellati 등⁹⁾은 진피(*C. aurantium* L.)에서 HPLC를 통하여 adrenergic agonist를 분리하여 보고하였으며, Matev 등¹⁰⁾은 심한 변비가 있는 위궤양 및 십이지장궤양 환자에서 진피를 포함한 완하제를 투여한 결과 부작용 없이 치료가 가능했다고 보고하였다. Fan 등¹¹⁾은 사인(*A. villosum* Lour.)의 뿌리, 근경, 줄기에서 성

*교신저자(E-mail) : choosik@center.duksung.ac.kr

분분리를, Qui 등¹²⁾은 사인의 정유성분과 물 추출물 간의 약리작용 비교를 실시하여 보고한 바 있다.

본 연구에서는 새로운 위장 보호 효과가 있는 제품 개발의 일환으로, 위에서 언급한 5종의 생약 물 추출물과 그 혼합액 및 혼합액을 포함한 P020701이 포함된 복합제의 위염 및 위궤양에 대한 효능을 검색하였다.

실험재료 및 방법

시약 및 기기 - 익지인, 황기, 육계, 진피, 사인의 물 추출물과 혼합추출물 2종(P020701-1, -2) 및 P020701이 포함된 복합제(CP : 특허출원 중)는 (주)풀무원 테크에서 제공 받았다. 그 외의 시약은 HCl (Duksan Chemical Co.), ethanol (Duksan Chemical Co.), indomethacin (영진약품), aspirin, ranitidine (Sigma Chem. Co.)을 사용하였으며, 검체는 식염수에 용해하여 경구로 투여하였다. 기타시약은 일급시약을 사용하였다. 기기는 Hanil Co.의 UNION 32R을 사용하였다.

실험동물 - 삼양동물(주)에서 분양받은 체중 150-250 g의 Sprague-Dawley계 웅성 흰쥐를 22±2°C에서 2주간 이상 사육하여 적응시킨 뒤 실험에 사용하였으며, 동물실 내의 명암은 12시간씩으로 자동조절 시켰고, 고형사료(삼양사료) 및 물은 충분히 공급하였다.

HCl·ethanol 위손상에 대한 효과 - 흰쥐를 24시간 절식시킨 뒤 Mizui 등¹³⁾의 방법에 따라 실험하였다. 즉, 절식시킨 흰쥐에 HCl·ethanol액(60% EtOH에 150 mM HCl 함유) 1 mL을 경구투여 하고 절식절수하에서 1시간 방치 후 과량의 ether로 치사시켜 위를 적출하였다. 적출한 위를 2% formalin 수용액으로 10분간 침적하여 위내외를 가볍게 고정된 다음 대만부를 절개하여 선위부에 발생한 손상의 길이(mm)를 측정하여 손상지수로 하였다. 검체는 5종 생약 각각 투여시 300 및 500 mg/kg의 용량으로 투여하였다. P020701은 각 5종 생약을 같은 비율(1:1:1:1:1)로 혼합한 P020701-1과, 각 5종 생약을 투여한 실험에서 특히 우수한 효능을 나타낸 익지인, 육계, 사인을 2배 용량으로 추가(2:1:2:1:2)하여 혼합한 P020701-2 및 P020701-1이 포함된 복합제의 3종을 투여하였는데, 이때 용량은 200, 500, 800, 1000 mg/kg으로 투여하였다.

Indomethacin 위손상에 대한 효과 - 흰쥐를 24시간 절식시킨 뒤 Kasuya 등¹⁴⁾의 방법을 개량하여 실험하였다. 즉, 흰쥐를 절식시킨 뒤, 0.5% CMC에 현탁시킨 indomethacin 35 mg/kg을 피하주사하고 7시간 후에 동물을 과량의 ether로 희생시킨 다음 위를 적출하였다. 적출한 위를 2% formalin 수용액으로 고정된 다음 대만부를 절개하여 선위부에 발생한 손상의 길이(mm)를 측정하여 총화를 산출하였

다. 검체는 indomethacin 투여하기 30분전에 경구투여 하였다. 본 시험부터 검체 P020701-1, -2는 800 mg/kg의 용량, P020701-1이 포함된 복합제는 1,000 mg/kg의 용량으로 투여하였다.

유문결찰 궤양에 대한 효과 - 흰쥐를 36시간 절식시킨 뒤 Shay 등¹⁾의 방법에 따라 실험하였다. 즉, 흰쥐를 절식시킨 뒤, ether 마취 하에서 유문을 결찰하고, 복부를 다시 봉합한 후, 15시간 후에 위를 적출하고 위와 동일한 방법으로 2% formalin 수용액으로 고정된 다음 대만부를 절개하여 기저부에 생성된 궤양부위의 면적(mm²)을 구하여 다음과 같은 점수를 주어 위궤양의 정도를 궤양지수로 결정하였다. 검체는 유문결찰 직후에 십이지장 내로 주입하였다.

궤양지수	1	2	3	4	5
궤양면적 (mm ²)	1-6	7-12	13-18	19-24	> 24 또는 천공

Aspirin-ligation 궤양에 대한 효과 - 흰쥐를 24시간 절식시킨 뒤 Okabe 등¹⁵⁾의 방법에 따라 실험하였다. 즉, 흰쥐를 절식시킨 뒤, ether 마취 하에서 유문을 결찰하고, 즉시 약물을 십이지장으로(intraduodenal) 투여하였다. 복부를 봉합한 후, 마취가 깨어나려고 할 때 aspirin 150 mg/kg을 경구 투여하고 7시간 후에 위를 적출하여 2% formalin 수용액으로 고정된 다음 대만부를 절개하여 선위부에 발생한 궤양의 면적(mm²)을 측정하여 총화를 산출하여 궤양지수로 하였다.

기초위액 분비에 대한 실험 - 체중 약 220 g의 웅성 흰쥐를 24시간 절식시킨 뒤 ether 마취하에 유문결찰하고 위액분비량을 Shay 등¹⁾의 방법으로 측정하였다. 즉 흰쥐를 ether 마취하에 개복하고 유문부를 결찰한 즉시 검체를 십이지장내로 주입하고 봉합한 후 4시간 후에 ether로 치사시켜 위를 적출하고 저류된 위액을 채취하였다. 채취한 위액은 3000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 위액량(mL), pH, 산도(μgeq/mL) 및 총산분비량(μgeq/mL/4 h)를 측정하였다. 산도 및 총산분비량은 phenolphthalein 지시약을 사용하여 0.05 N NaOH 수용액으로 적정하여 구하였다.

통계처리 - 모든 실험결과는 평균± 표준오차(M.±S.E.)로 계산하였다. 각 군간의 유의성 검정은 Student's *t*-test를 사용하였고, p값이 5% 미만일 때 유의성이 있다고 판정하였다.

결 과

생약 각 5종의 HCl·ethanol 위손상에 대한 효과 - 익

Table I. Effect of herbal water extracts on HCl-ethanol-induced gastric lesion in rats

Treatment	Dose (mg/kg)	Lesion index (M±S.E.; mm)	Inhibition (%)
Control	-	73.5±17.3	-
AO	300	20.0±2.0*	72.8
	500	7.3±3.5*	90.1
AM	300	31.3±3.9	57.4
	500	11±9.1*	85.0
CL	300	20.3±14.4	72.4
	500	5.3±3.9*	92.8
CA	300	60.7±18.6	17.4
	500	46.3±18.4	37.0
AV	300	4.7±1.9*	93.6
	500	1.3±1.3**	98.2
Ranitidine	200	33.0±5.2	55.1

*P<0.05, **P<0.01, Significantly different from the control group. (n=6)

AO; *Alpinia oxyphylla*, AM; *Astragalus membranaceus*, CL; *Cinnamomum loureirii*, CA; *Citrus aurantium*, AV; *Amomum villosum*

Table II. Effect of P020701-1,2 and CP on HCl-ethanol-induced gastric lesion in rats

Treatment	Dose (mg/kg)	Lesion index (M±S.E.; mm)	Inhibition (%)
Control	-	71.2±9.3	-
P020701-1	200	51.8±15.6	27.2
	500	23.6±6.2*	66.9
	800	7.7±2.4**	89.2
	1000	2.0±1.8**	97.2
P020701-2	200	61.6±16.1	13.5
	500	24.0±4.9*	66.3
CP	1000	7.3±2.7**	98.6
Ranitidine	200	61.8±16.5	13.2

*P<0.005, **P<0.0005, Significantly different from the control group.

CP : Complex with P020701-1 (n=6)

지인, 황기, 육계, 진피, 사인 각 5종 생약의 HCl·ethanol 위손상에 대한 항위염 작용을 실험한 결과를 Table I에 나타내었다. 대조군의 위 손상지수가 73.5였으며, 대조약물인 Ranitidine은 200 mg/kg 용량에서 33.0의 위 손상지수를 보인 반면, 익지인은 300 및 500 mg/kg 투여시 위 손상지수 각각 20.0과 7.3으로 유의성 있는 위손상 억제 효과를 보였고, 황기는 500 mg/kg 용량에서 11.0으로, 육계는 300 및 500 mg/kg 투여시 위 손상지수 각각 20.3과 5.3, 사인은 300 및 500 mg/kg 투여시 각각 4.7과 1.3으로 유의성 있는 위손

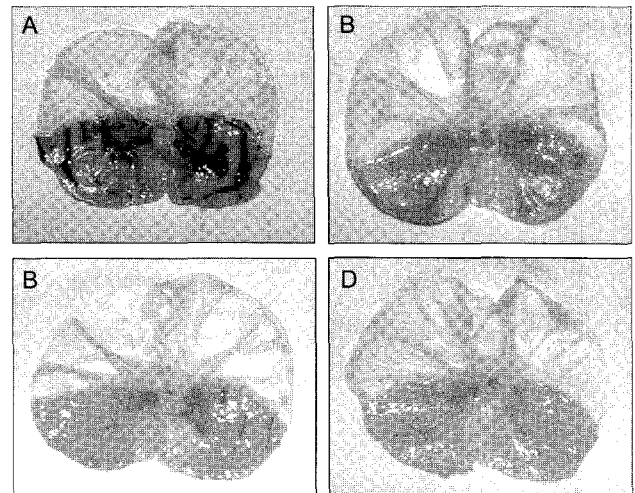


Fig. 1. HCl·ethanol-induced rat stomachs. Hemorrhage and congestion in glandular portion of gastric tissue obtained from the rats treated with P020701-1 (B), P020701-2 (C), complex with P020701-1 (D) is dramatically reduced compared to the control (A).

상 억제 효과를 나타내었으며, 모든 생약 투여군에서의 작용이 dose-dependent하게 나타났다.

5종 혼합물의 HCl·ethanol 위손상에 대한 효과 - HCl·ethanol 위손상에 대한 P020701-1, -2 및 P020701이 포함된 복합제의 항위염 효과를 Table II에 나타내었다. 대조군의 위 손상지수가 71.2였으며, 대조약물인 Ranitidine은 200 mg/kg 용량에서 61.8의 위 손상지수를 보인 반면, P020701-1은 500, 800 및 1000 mg/kg 투여시 위 손상지수 각각 23.6, 7.7 및 2.0으로 유의성 있는 위손상 억제 효과를 보였고, P020701-2는 500 mg/kg 투여시 24.0, P020701이 포함된 복합제는 1,000 mg/kg 농도에서 7.3의 위 손상지수를 나타냄으로써 유의성 있고 dose-dependent한 위손상 억제 효과를 나타내었다. HCl·ethanol 위손상을 유발시킨 위의 모습은 Fig. 1과 같다. 대조군(A)의 선위부에 선형의 hemorrhage가 심하게 나타나고, 전체적인 조직이 얇아져 있으며, 색상이 흐려진 것에 비하여 P020701-1(B), -2(C) 및 P020701이 포함된 복합제(D) 투여군에서는 손상이 현격하게 줄어들었으며, 전체적인 조직의 탄력과 색상에 있어 정상군과 큰 차이를 나타내지 않았다.

Indomethacin 위손상에 대한 효과 - Indomethacin에 의한 위손상 유발 실험결과는 Table III에 나타내었다. 대조군의 손상지수가 19.4인데 비하여, P020701-1 800 mg/kg을 투여한 경우 7.4로 P020701이 포함된 복합제 1,000 mg/kg 투여시 6.3으로 유의성 있는 효과를 나타내었다. 대조약물인 Ranitidine은 200 mg/kg 용량에서 94.8%의 높은 억제 효과를 나타내었다.

Table III. Effect of P020701-1,2 and CP on indomethacin-induced gastric lesion in rats

Treatment	Dose (mg/kg)	Lesion index (M±S.E.; mm)	Inhibition (%)
Control	-	19.4±5.6	-
P020701-1	800	7.4±1.2*	61.9
P020701-2	800	14.4±4.8	25.8
CP	1000	6.3±1.5*	67.5
Ranitidine	200	1.0±0.4**	94.8

*P<0.05, Significantly different from the control group.
CP : Complex with P020701-1 (n=8)

Table IV. Effect of P020701-1,2 and CP on Shay ulcer in rats

Treatment	Dose (mg/kg)	Ulcer index (M±S.E.)	Inhibition (%)
Control	-	4.1±0.8	-
P020701-1	800	4.8±1.1	-17.1
P020701-2	800	2.1±0.9	48.8
CP	1000	2.4±1.2	41.5
Ranitidine	200	1.4±0.7*	65.9

*P<0.05, Significantly different from the control group.
CP : Complex with P020701-1 (n=8)

유문결찰 궤양에 대한 효과 - 유문결찰 궤양(Shay궤양)에 대한 작용실험 결과는 Table IV와 같다. 대조군의 위궤양지수가 4.1이었으며, P020701-2 800 mg/kg 투여시 48.8%의 억제효과를 나타냈으며, P020701이 포함된 복합제 역시 2.4의 위궤양지수를 나타내어 41.5%의 억제효과를 보이기는 했으나 유의성은 나타나지 않았다. 대조약물인 Ranitidine의 경우에는 200 mg/kg의 용량에서 1.4로 유의성 있는 효과를 나타내었다. Shay 궤양을 유발시킨 위의 모습은 Fig. 2와 같다. 대조군(A)의 기저부를 보면 출혈이 있는 면적이 넓은 궤양이 골고루 나타나고 천공까지 발생한 반면, P020701-2(C) 및 P020701이 포함된 복합제(D) 투여군에서

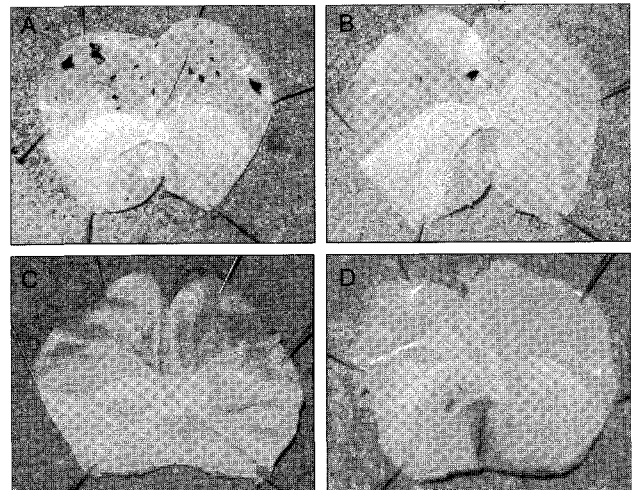


Fig. 2. Pylorus-ligated (Shay ulcer) rat stomachs. Severe ulceration and perforation appears in forestomach of gastric tissue of control (A), ulceration of the stomachs obtained from the rats treated with P020701-1 (B), P020701-2 (C), complex with P020701-1 (D) is dramatically reduced.

Table V. Effect of P020701-1,2 and CP on aspirin-ligation ulcer in rats

Treatment	Dose (mg/kg)	Ulcer index (M±S.E.; mm ²)	Inhibition (%)
Control	-	11.9±2.9	-
P020701-1	800	9.2±2.8	22.7
P020701-2	800	5.1±1.0*	57.1
CP	1000	4.6±1.3*	61.3
Ranitidine	200	4.7±1.2*	60.5

*P<0.05, Significantly different from the control group.
CP : Complex with P020701-1 (n=8)

는 궤양이 현격하게 감소하였으며, 그 크기도 대조군의 것과 비교하여 매우 작게 나타났다.

Aspirin-ligation 궤양에 대한 효과 - Aspirin-ligation 궤

Table VI. Effect of P020701-1,2 and CP on gastric secretion of rats

Treatment	Dose (mg/kg)	pH	Volume (mL)	Acidity (mEq/L)	Total acid output (mEq/mL/4 h)
Control	-	1.33±0.1	7.1±1.0	103.5±12.6	692.1±91.3
P020701-1	800	1.43±0.1	4.4±0.7*	83.9±7.6	385.0±103.3*
P020701-2	800	1.45±0.3	4.5±0.9	71.0±9.9	322.5±68.4**
CP	1000	1.40±0.1	4.9±0.5	61.4±5.5**	297.1±27.2**
Ranitidine	200	6.46±0.4**	1.5±0.4***	28.9±14.3**	23.3±4.0***

All data are presented as Mean±S.E.
*P<0.05, **P<0.001 Significantly different from the control group.
CP : Complex with P020701-1 (n=8)

양의 실험결과는 Table V에 나타난 바와 같이 대조군에서는 위궤양지수가 11.9를 나타낸 반면, P020701-2는 800 mg/kg의 용량에서 5.1으로 57.1%, P020701이 포함된 복합제는 1,000 mg/kg에서 4.6으로 61.3%의 억제효과를 나타내었다. 대조약물인 Ranitidine은 200 mg/kg의 용량에서 60.5%의 억제효과를 나타내었다.

기초위액 분비에 대한 실험 - 검체의 기초위액분비에 대한 영향을 실험한 결과는 Table VI에 나타내었다. P020701-1 및 -2, P020701이 포함된 복합제의 십이지장 투여시 위액 분비량에서는 대조군이 7.1 mL을 나타낸 것에 반하여, P020701-1의 경우 4.4 mL로 유의성 있는 차이를 나타내었으며, P020701-2와 P020701-1이 포함된 복합제의 경우에도 유의성은 나타내지 않았으나, 각각 4.5과 4.9 mL의 높은 분비 억제를 나타내었다. pH의 경우에는 대조군의 1.33에 비하여 각각 0.1, 0.12, 0.07 정도 높아졌지만 유의성 있는 차이는 나타나지 않았다. 산도의 경우, 대조군의 103.5 mEq/l에 비하여 P020701-1이 포함된 복합제의 경우 61.4 mEq/l을 나타냄으로써 유의성 있는 차이를 보였으며, 총산배출량은 대조군의 692.1 μ Eq/l/5 hr에 비교하여 P020701-1, -2 및 P020701-1이 포함된 복합제 각각 385.0, 322.5, 297.1 μ Eq/l/5 hr를 나타내어 모두에서 대조군과 유의성 있는 차이를 보였다.

고 찰

본 연구에서는 풀무원 생약 5종 혼합물(2종) 및 P020701이 포함된 복합제의 HCl-ethanol, indomethacin 유발 위손상 모델에서 억제효과와 aspirin 및 Shay 유발 급성 위궤양에서의 억제, 그리고 흰쥐의 위액분비에 미치는 영향에 관하여 검토하였다.

본 연구에서 작용한 실험모델에 있어서 HCl-ethanol 위손상 실험은 공격인자인 유리 염산의 투여에 의한 것으로, 익지인, 육계, 사인 각각의 물 추출물과 5종 생약 물 추출물 혼합물 2종(P020701-1, -2) 및 P020701-1이 포함된 복합제에서 유의성 있는 방어효과가 있었으며, 이를 통하여 공격인자인 염산에 대해 점액의 분비 증가나 방어 인자의 존재를 추측할 수 있다.

Indomethacin이나 aspirin 같은 비스테로이드성 진통소염제는 과량의 복용으로 prostaglandin의 합성을 저해하여 위염을 발생시킨다. Takeuchi등¹⁶⁾은 indomethacin에 의한 위장의 심한 운동성 때문에 생기는 점막의 손실에 의해서 위손상이 생기고 그 후에 prostaglandin 생합성의 저해가 생성된 위손상을 더 심하게 진행시킨다고 보고하였다. Aspirin은 prostaglandin의 생합성을 억제하고 H⁺의 back diffusion

을 증가시켜 위점막 barrier를 파쇄시키고 위점막의 미세순환의 울혈 그리고 혈관 투과성을 증가시킴으로써 위손상을 일으키는 것으로 생각되고 있다. 따라서 이들 약물로 위염 발생을 일으킨 실험모델을 만들어 항위염 약물의 작용기전을 연구할 수 있음에 착안하여, 본 실험에서 indomethacin에 의한 위손상 실험을 실시하여 검체의 prostaglandin억제 작용에 대한 영향을 검토한 결과, P020701-1 및 P020701-1이 포함된 복합제 투여시에 유의적 수준의 억제 효과를 보였다. 유문결찰 궤양 즉, Shay궤양 모델에서는 비록 유의성은 나타나지 않았지만 P020701-2와 P020701-1이 포함된 복합제 투여군에서 각각 48.8과 41.5%의 억제효과를 나타내었다. 덧붙여 기초위액분비량시험에서 확인한 바와 같이 P020701-1, -2 및 P020701-1이 포함된 복합제 모두가 위산의 pH에는 큰 영향을 주지 않았으나 40% 가량의 위산분비량 억제 효과를 나타내었는데, 이것으로 인하여 각각의 검체는 총 산 분비량에 유의성 있는 효과를 나타내었다. 따라서 Shay 궤양에 대한 효과는 각 검체의 위산분비의 억제작용에 기인하는 것으로 생각된다. 또한 검체는 위산의 pH를 상승시키지 않으면서 궤양방지효과를 나타내었는데, 이를 통하여 대조약물인 ranitidine이 pH를 6.46 정도로 상승시키기 때문에 발생할 수 있는 소화불량 등의 부작용 없이 위염 및 위궤양에 대한 보호효과를 기대할 수 있을 것이라 생각된다.

이 실험에서 나타난 효과들을 토대로 그 기전을 규명함에 있어서 mucin의 함량 측정과 만성실험 model을 통해, 본 검체의 방어기전에 대한 영향과 장기적 투여에 따른 효과를 더 검증하는 것이 바람직하다고 생각된다.

감사의 말씀

본 연구는 덕성여자대학교와 풀무원의 지원으로 수행된 것으로, 연구비 지원에 깊이 감사드립니다.

참고문헌

1. Shay, H., Komarov, S.A., Fels, S.S., Meranze, D., Gruenstein, M. and Sipler, H.: A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterol.* **4**: 43 (1945).
2. Chun, K.S., Kang, J.Y., Kim, O.H., Kang, H. and Surh, Y.J. Effects of yakuchinone A and yakuchinone B on the phorbol ester-induced expression of COX-2 and iNOS and activation of NF-kappaB in mouse skin. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* **21**: 131-139 (2002).
3. Kubo, M., Matsuda, H., Suo, T., Yamanaka, J., Sakanaka, M.

- and Yoshimura, M. Study on *Alpiniae Fructus*. I. Pharmacological evidence of efficacy of *Alpiniae Fructus* on ancient herbal literature, *Yakugaku Zasshi* **115**: 852-862 (1995).
4. Gong, Q.M., Wang, S.L. and Gan, C. A clinical study on the treatment of acute upper digestive tract hemorrhage with wen-she decoction. *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* **9**: 272-273, 260 (1989).
 5. Fang JY. Effect of fu-zheng qu-xie on gastric disease infected with *Campylobacter pyloridis* **11**: 150-2, 133 (1991).
 6. 강상모, 이준우, 최준한. CCl_4 로 독성유발시킨 초대배양 간세포를 이용하여 간세포 보호효과를 나타내는 생약류의 검색. *생약학회지* **23**: 268-275 (1992).
 7. 이상국, 오오진, 양기숙, 김은정. 황기의 COX-2 활성 억제 효과. *생약학회지* **32**: 311-315 (2001).
 8. Buchalter, L. Identification of polymeric 5,7,3',4'-tetrahydroxyflavan-3,4-diol from tannin extract of powdered cassia bark, Saigon, cinnamon USP, *Cinnamomum loureirii*, family Lauraceae. *J. Pharm. Sci.* **60**: 144-145 (1971).
 9. Pellati F, Benvenuti S, Melegari M, Firenzuoli F. Determination of adrenergic agonists from extracts and herbal products of *Citrus aurantium* L. var. amara by LC. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **29**: 1113-1119 (2002).
 10. Matev, M., Chakurski, I., Stefanov, G., Koichev, A., Angelov, I. Use of an herbal combination with laxative action on duodenal peptic ulcer and gastroduodenitis patients with a concomitant obstipation syndrome. *Vutr. Boles.* **20**: 48-51 (1981).
 11. Fan, X., Du, Y.C., Wei, J.X., Chemical constituents of roots, rhizomes and stems of *Amomum villosum* Lour. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* **19**: 734-736, 762 (1994).
 12. Qiu, S., Shou, D., Chen, L., Dai, H., Liu, K. Pharmacological comparison between volatile oil and water extract *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* **24**: 297-299, 319 (1999).
 13. Mizui, T. and Dodeuchi, M.: Effect of polyamines on acidified ethanol induced gastric lesion in rats. *Jpn. J. Pharmacol.* **33**: 939-945 (1983).
 14. Kasuya, Y., Urushidani, T. and Okabe, S.: Effects of various drugs and vagotomy on indomethacin-induced gastric ulcers in the rat. *Jpn. J. Pharmacol.* **29**: 670 (1979).
 15. Okabe, S., Takeuchi, K., Nakamura, K., and Takagi, K.: Pathogenesis of gastric lesion induced by aspirin in the pylorus-ligated rat. *Jpn. J. Pharmacol.* **24**: 363 (1974).
 16. Takeuch, K. and Ueki, S.: importance of gastric motility in the pathogenesis indomethacin-induced gastric lesiona in rats. *Dig. Dis. Sci.* **31**: 1114 (1986).
 17. Koturek, S. J. : Role of prostaglandins in the formation of aspirin-induced gastric ulcers. *Gastroenterol.* **80**: 4 (1981).

(2002년 10월 30일 접수)