

생맥산 및 평위산 추출물의 위장관 운동 조절 효능에 관한 연구

이민철 · 박진령 · 심지환 · 안태석 · 김병주

부산대학교 한의학전문대학원 양생기능의학부

Effects of Traditional Chinese Herbal Medicine Shengmai-San and Pyungwi-San on Gastrointestinal Motility in Mice

Min Cheol Lee, Jin Ryeong Park, Ji Hwan Shim, Tae Seok Ahn, Byung Joo Kim

Division of Longevity and Biofunctional Medicine, School of Korean Medicine, Pusan National University

Received: October 7, 2015
Revised: November 10, 2015
Accepted: November 12, 2015

Correspondence to: Byung Joo Kim
Division of Longevity and
Biofunctional Medicine, School of
Korean Medicine, Pusan National
University, 49 Busandaehak-ro,
Mulgeum-eup, Yongsan 50612, Korea
Tel: +82-51-510-8469
Fax: +82-51-510-8420
E-mail: vision@pusan.ac.kr

Copyright © 2015 by The Society of Korean
Medicine for Obesity Research

Objectives: The purpose of this study was to investigate the effects of Shengmai-san and Pyungwi-san, a herbal product used in traditional Chinese medicine, on gastrointestinal (GI) motility in mice.

Methods: The in vivo effects of Shengmai-san and Pyungwi-san on GI motility were investigated by measuring the intestinal transit rates (ITRs) using Evans blue in normal mice and in mice with experimentally induced GI motility dysfunction (GMD). GMD was induced by injecting acetic acid or streptozotocin intraperitoneally.

Results: In normal Institute of Cancer Research mice, ITRs were significantly and dose-dependently increased by Shengmaisan (0.01~1 g/kg) and Pyungwi-san (0.01~1 g/kg). The ITRs of acetic acid induced peritoneal irritation model and streptozotocin-induced diabetic model mice were significantly reduced compared to normal mice, and these reductions were significantly and dose-dependently inhibited by Shengmai-san (0.01~1 g/kg) and Pyungwi-san (0.01~1 g/kg).

Conclusions: These results suggest that both Shengmai-san and Pyungwi-san are a good candidate for the development of a prokinetic agent that may prevent or alleviate GMD.

Key Words: Gastrointestinal disease, Shengmai-san, Pyungwi-san, Gastrointestinal motility, Gastrointestinal tract, Intestinal transit rate

서 론

현재 전통의학은 다양한 질환에 대한 치료제로서 널리 사용되고 있다¹⁾. 맥문동(*Ophiopogon japonicas*), 인삼(*Panax ginseng*), 오미자(*Schisandra chinensis*)로 이루어진 생맥산은 오랜 기간 신경질환이나 심혈관계 질환 치료제로 널리 쓰이고 있다²⁻⁴⁾. 생맥산은 anti-oxidant enzymes을 증가시키고, 세포 내 다양한 signaling pathway를 조절하여 신경세포에서 세포사멸(apoptosis)을 억제하고, 심혈관계에서는 산화질소(nitric oxide)와 다양한 염증성 cytokines의 양을 조절하여 다양한 심혈관계 관련 질환을 억제하는 효능을 가

지고 있음이 잘 알려져 있다²⁻⁴⁾. 평위산은 창출(*Atractylodis Rhizoma*), 진피(*Citri Pericarpium*), 후박(*Magnoliae Cortex*), 감초(*Zingiberis Rhizoma Recens*), 대추(*Zizyphi Fructus*), 생강(*Gycyrrhizae Radix*)으로 이루어져 있으며 위 위축, 설사 및 식욕부진과 같은 위장관 질환 치료제로서 널리 이용되고 있다⁵⁾. 그외 평위산의 다양한 기능으로는 항산화 효능, 위장관 점막 보호기능 및 간 기능 보호 등이 있다⁶⁻⁸⁾. 하지만 생맥산과 평위산에 관한 위장관에서의 효능에 관한 연구는 많이 이루어져 있지 않다.

위장관(gastrointestinal tract)은 구강에서 식도, 위, 소장, 대장을 거쳐 항문까지 이루어진 신체기관으로 섭취된

음식물을 흡수 가능한 인자로 만들어 신체 내부로 이동시키는 작용을 한다. 위장관의 이상을 일으키는 원인 및 질환은 상당히 많은데 최근에는 당뇨병에 의한 위장관 운동성 이상으로 많은 환자들의 삶의 질이 떨어지며 고통받고 있다^{9,10}. 당뇨에 의한 위(stomach) 운동성 이상으로 음식물의 장으로의 이동이 늦어지는 위기능 저하증(gastroparesis) 현상이 나타나고 있다^{11,12}. 당뇨병 환자의 위에 대한 전기생리학적 실험을 해보면 위에서의 운동성을 나타내는 서파(slow wave)의 작용이 느려지는 현상을 확인할 수 있다¹³⁻¹⁵. 소장(small intestine)과 대장(large intestine)에서도 역시 운동성 이상이 나타남을 확인할 수 있다¹⁶. 이와 같이 당뇨병으로 소화관의 기능이 저하돼 음식물을 삼키기 어려워지고 위장관 운동이 감소해 배가 늘 더부룩하며 쉽게 포만감에 빠지고 음식물을 아래로 잘 내려 보내지 못해 소화불량을 일으키게 된다. 따라서 당뇨병 환자에 대한 위장관 운동 능력 회복은 삶의 질 회복에 꼭 필요한 것이라 생각된다.

위장관 운동성 연구에는 생체 외(in vitro) 방법으로 카할간질세포를 이용한 많은 연구들이 진행되고 있다. 카할간질세포는 위장관에서 항도잡이(pacemaker) 역할을 하는 세포로 위장관에서 나타나는 서파를 조절하여 위장관 운동성을 조절하는 것으로 알려지고 있다¹⁷⁻¹⁹. 생맥산과 평위산은 모두 카할간질세포의 탈분극을 일으키고 세포 안 칼슘농도에 따라 카할간질세포 반응을 조절한다. 그리고 생맥산과 평위산에 의한 카할간질세포 반응은 phospholipase C에 의해 조절 받으나 protein kinase C에 의해서는 영향을 받지 않는다^{20,21}. 이와 같이 생맥산과 평위산은 카할간질세포 조절로 위장관 운동성에 관여할 것으로 생각되며 위장관 운동성 조절 치료제로서 효능이 있으리라 생각된다. 하지만 생맥산과 평위산 모두 위장관 운동성 조절에 관한 생체 내(in vivo) 연구는 거의 이루어지지 않고 있다.

따라서 본 연구에서는 잘 알려지지 않은 생맥산과 평위산의 위장관 운동성 증진과 위장관 염증 및 당뇨병에서 생

기는 위장관 운동성 질환의 개선에 관한 유의한 효과를 얻었기에 이를 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 약재

생맥산은 맥문동, 인삼, 오미자로 이루어져 있으며(성인 1회 용량; Table 1), 평위산은 창출, 진피, 후박, 감초, 대추, 생강으로 이루어져 있다(성인 1회 용량; Table 2). 생맥산과 평위산은 아이월드 제약회사(I-WORLD Pharm., Anyang, Korea; <http://i-pharm.koreasme.com>)에서 기증받아 사용하였다. 증류수에 0.5 g/ml의 농도로 녹인 후에 냉장고에 보관 사용하였다.

2. 동물

8주령의 Institute of Cancer Research (ICR) 수컷 마우스(25~30 g)를 (주)샘타코 바이오 코리아(Samtako Bio Korea Co. Ltd., Osan, Korea)에서 구입하여, 1주간 실험실 환경에 적응하도록 한 후 사용하였다. 실험기간 동안 온도는 22°C±2°C, 습도 53%±2%, 환기 횟수 13~15 times/h, 그리고 조명에 12시간의 명암(점등: 06:00, 소등: 18:00) 주기가 있는 실험실 환경에서 고행사료(Samtako Bio Korea Co. Ltd.)와 물을 자유롭게 공급받았다. 본 실험은 부산대학교 동물실험윤리위원회의 승인(승인번호: PNU-2014-0725)을 받아 동물윤리 준칙에 의거하여 실험을 진행하였다.

3. Evans blue에 의한 장 이동능(intestinal transit rate, ITR) 측정

생맥산 및 평위산에 의한 장 이동능력은 Evans blue

Table 1. Amount and Composition of Shengmai-san

Herb	Scientific name	Amount (g)
Maek Mun Dong	<i>Ophiopogon japon</i>	2.67
In Sam	<i>Panax ginseng</i>	1.33
O Mi Ja	<i>Schisandra chinensis</i>	1.33
Total amount		5.33

Table 2. Amount and Composition of Pyungwi-san

Herb	Scientific name	Amount (g)
Chang Chul	<i>Atractylodis rhizoma</i>	2.01
Jin Pi	<i>Citri pericarpium</i>	1.28
Hu Pak	<i>Magnoliae Cortex</i>	0.22
Kam Cho	<i>Zingiberis rhizoma recens</i>	0.43
Dae Chu	<i>Zizyphi fructus</i>	1.65
Saeng Kang	<i>Gycyrrhizae radix</i>	0.26
Total amount		5.85

solution (5%)에 의한 장 이동거리(distance)로 측정하였다. 정상 ICR 생쥐에 생맥산 및 평위산을 위내 투여(intragastric administration) 후 30분이 지나 Evans blue를 구위관(oro gastric tube)을 이용하여 위내 투여하였다. 다시 30분이 지난 후 생쥐 장에서 Evans blue가 유문(pylorus)에서 장까지 이동한 거리를 측정하였다. 전체 장 거리에서 Evans blue가 이동한 거리의 비율로 ITR을 결정하였다. 같은 날 정상 생쥐와 위장관 운동 질환 생쥐를 모두 실험하였고, 다른 한약제와의 위장관 운동능 비교를 위해서 지실(*Poncirus trifoliata* Raf., PF)을 사용하였다¹⁴). 지실은 대한민국에서 가장 널리 이용되는 한약재로 강력한 위장관 운동 촉진제로 알려지고 있으며 다양한 위장관 운동 질환 치료에 이용되고 있다^{22,23}).

4. Acetic acid에 의한 복막 자극(peritoneal irritation) 생쥐 모델

복막자극은 acetic acid (0.6 %)의 복강내 투여(intraperitoneal injection)로 유발하였다^{24,25}). Acetic acid의 투여 후 30분간 cage에서 회복 후 실험을 진행하였다.

5. 스트렙토조토신(streptozotocin, STZ)에 의한 당뇨(diabetic) 생쥐 모델

ICR 생쥐(5주령)를 이용하여 당뇨병을 유발하기 위해서 STZ (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)를 0.1 mol/L ice-cold citrate 용액(pH 4.0)에 녹인 후 200 mg/kg의 농

도로 복막 안으로 주사하였다. 표준(control) 생쥐에는 같은 양의 0.1 mol/L citrate 용액을 복막 안으로 주사하였다. 생쥐들은 자유롭게 먹이와 물을 먹을 수 있게 하였으며, 일반적인 정상 환경에서 지내도록 하였다.

6. 통계 처리

대조군과 실험군 사이의 통계적 유의성 검정은 Student's t-test를 사용하였으며 유의수준 P<0.05를 사용하였다. 실험결과는 빈도(%)로 기재하였다.

결 과

1. 정상 생쥐의 ITR에서 생맥산 및 평위산의 효과

정상 생쥐에서 Evans blue를 위내 투여 후 30분 후에 나타난 평균 ITR을 Fig. 1에 정리하였다. 표준(control) 정상 생쥐에서는 54.7%±1.1%의 평균 ITR을 나타냈으며, 생맥산 0.01 g/kg 투여 시에는 62.2%±3.3%, 0.1 g/kg에서 65.6%±4.7% (P<0.05), 1 g/kg에서 68.8%±3.9% (P<0.01)를 나타냈다(Fig. 1A). 평위산에서는 0.01 g/kg에서 62.2%±4.4%, 0.1 g/kg에서 68.6%±2.8% (P<0.01), 1 g/kg에서 71.1%±4.8% (P<0.01)를 나타내었다(Fig. 1B). 생맥산 및 평위산 모두 농도가 증가할수록 ITR이 증가하는 현상을 보였다. 다른 한약제와의 효능 비교를 위해 위장관 운동성 연구에 많이 사용되는 PF (1 g/kg)를 투여해보니 평균 ITR이 68.7%±4.2% (P<0.01)로 과거의 연구와 비슷

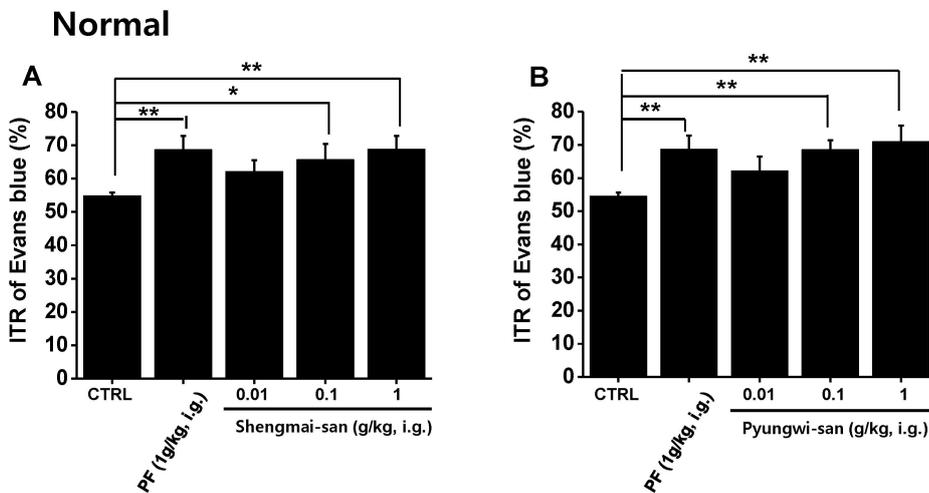


Fig. 1. Effect of Shengmai-san and Pyungwi-san extract on intestinal transit rate (%) in normal mice. Mice were treated with Shengmai-san (A) and Pyungwi-san (B) extract and then intragastrically administered Evans blue 30 minutes later. Intestinal transit rate (ITR) (%) values were determined 30 minutes after Evans blue administration. Bars represent mean± standard error, CTRL: control, PF: *Poncirus trifoliata* Raf. *P<0.05, **P<0.01.

하게 나타났다^{22,23)}.

2. 위장관 기능 장애 생쥐의 ITR에서 생맥산 및 평위산의 효과

위장관 기능 장애 생쥐를 만들기 위해서 위에서 언급한 대로 acetic acid에 의한 복막 자극 유발 생쥐 및 STZ에 의한 당뇨 생쥐 모델에서 생맥산 및 평위산의 위장관 운동성 기능 회복 효능을 알아보았다. Acetic acid에 의한 복막 자극은 ITR 측정 시 주사부위의 염증소견으로 확인하였고, 당뇨 유도는 STZ 투여 두 달 후, 공복 후 8시간 후에 꼬리 정맥을 통해서 채혈 후 one-touch blood glucose monitoring system (Johnson and Johnson, New Brunswick, NJ, USA)을 이용하여 혈당을 측정하였다. 혈당 수치가 16 mmol/L 이상인 경우만 실험에 이용하였다. Acetic acid에

의한 복막 자극 유발 생쥐에서 ITR의 감소를 나타냈고 (27.4%±5.4%), 이 생쥐에 생맥산 및 평위산을 위내 투여 시 ITR이 회복하는 현상을 보였다. 생맥산 0.01 g/kg에서는 26.7%±4.9%, 0.1 g/kg에서는 36.3%± 1.3%, 1 g/kg에서는 53.9%±1.1% (P<0.01)의 ITR을 보였다(Fig. 2A). 평위산 0.01 g/kg에서는 28.9%±1.4%, 0.1 g/kg에서는 37.1%± 2.8%, 1 g/kg에서는 63.4%±2.3% (P<0.01)의 ITR을 보였다(Fig. 2B). 또한 STZ에 의한 당뇨 생쥐 모델에서 ITR의 감소를 나타냈고(48.2%±2.4%), 이 생쥐에 생맥산 및 평위산을 위내 투여 시 ITR이 회복하는 현상을 보였다. 생맥산 0.01 g/kg에서는 48.4%±3.0%, 0.1 g/kg에서는 56.2%± 1.4% (P<0.05), 1 g/kg에서는 63.8%±2.3% (P<0.01)의 ITR을 보였다(Fig. 3A). 평위산은 0.01 g/kg에서 48.5%± 1.8%, 0.1 g/kg에서 58.6%±0.8% (P<0.05), 1 g/kg에서

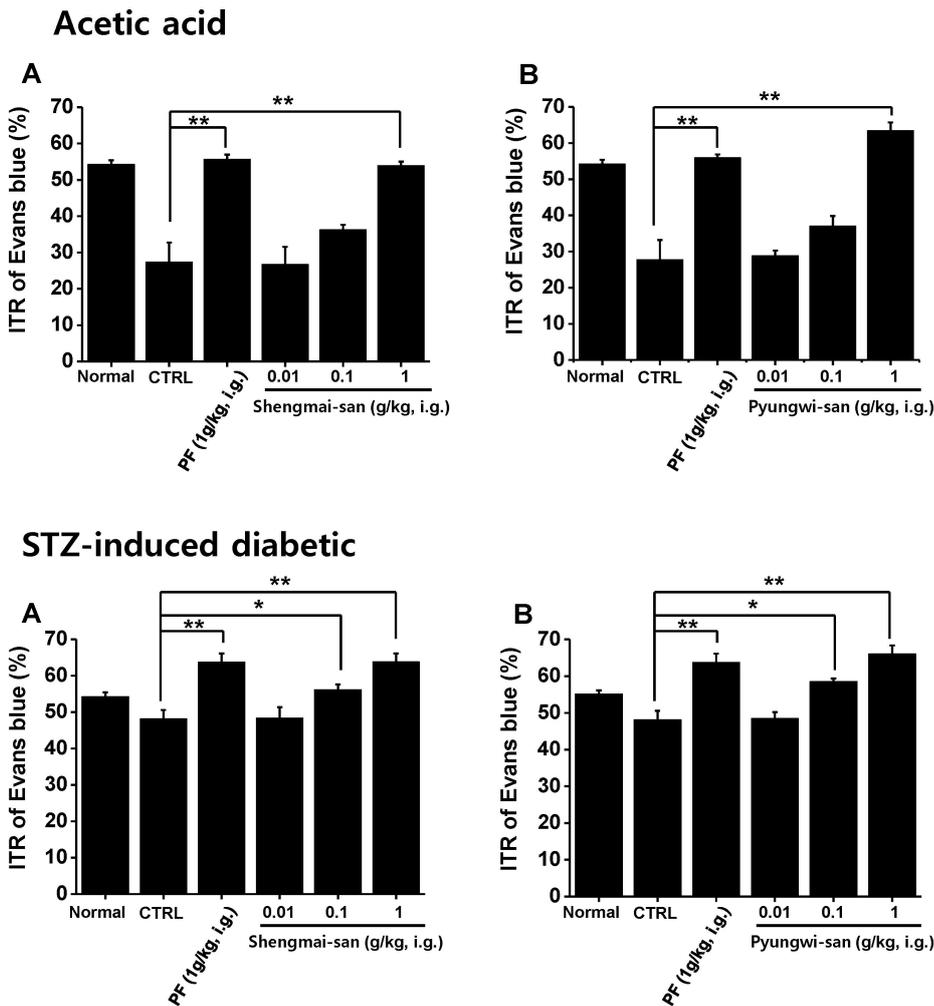


Fig. 2. Effect of Shengmai-san and Pyungwi-san extract on intestinal transit rate in acetic acid treated mice. Mice were treated with Shengmai-san (A) and Pyungwi-san (B) extract and then intragastrically administered Evans blue 30 minutes later. Intestinal transit rate (ITR) (%) values were determined 30 minutes after Evans blue administration. Bars represent mean± standard error. CTRL: control, PF: *Poncirus trifoliata* Raf. **P<0.01.

Fig. 3. Effect of Shengmai-san and Pyungwi-san extract on intestinal transit rate in streptozotocin (STZ)-induced diabetic mice. Two months after administering STZ, mice were treated with Shengmai-san (A) and Pyungwi-san (B) extract and then intragastrically administered Evans blue 30 minutes later. Intestinal transit rate (ITR) (%) values were determined 30 minutes after Evans blue administration. Bars represent mean± standard error. CTRL: control, PF: *Poncirus trifoliata* Raf. *P<0.05, **P<0.01.

68.1%±2.3% (P<0.01)의 ITR을 보였다(Fig. 3B). Acetic acid에 의한 복막 자극 유발 생쥐와 STZ에 의한 당뇨 생쥐 모델 두 경우 모두 PF (1 g/kg)에 의해서도 생맥산 및 평위산과 비슷하게 ITR을 보였다(acetic acid인 경우는 55.8%±1.3%, STZ인 경우는 63.8%±2.3%, P<0.01; Fig. 2, 3). 또한 생맥산 및 평위산에 의한 어떤 다른 복부 임상 증상은 보이지 않았다.

고 찰

본 연구는 생맥산과 평위산이 정상 생쥐 및 위장관 운동성 질환 생쥐에서 위장관 운동성을 증가시키는 기능이 있음을 확인한 연구로 생맥산과 평위산이 강력한 위장관 운동 촉진제(prokinetic activity)로서 사용 가능함을 보여주고 있다. 전통 한방 제제가 다양한 소화기 질환 치료제 및 보조제로서 많이 사용하고 있지만, 위장관 운동성 개선에 관한 효능은 잘 알려져 있지 않다. 생맥산에 의한 위장관 운동성에 관한 연구는 거의 없지만, 생맥산 성분 중에서 인삼 및 오미자에 의한 위장관 운동성 개선은 연구가 많이 되었다. 인삼은 카탈간질세포에서 비선택성 양이온 통로(nonselective cation channel)를 통해 내향전류(inward current)를 촉진시키고 세포 안팎 칼슘농도에 따라 활성이 증가하는 것으로 알려지고 있다²⁶⁾. 또한 다양한 조건에서 위장관 운동성을 증가시키는 것으로 알려지고 있다^{27,28)}. 오미자는 평활근 및 카탈간질세포를 통해 위장관 운동성을 증가시키며²⁹⁾ 다양한 병태적인 질환에서 위장관 운동성을 증가시키는 것으로 알려지고 있다³⁰⁾. 평위산은 위장관 질환치료에 아시아(특히 대한민국과 일본)에서 많이 이용하고 있는데 소화불량, 식욕부진, 위 확대, 및 위장관 염증 치료에 많이 사용되고 있다⁵⁾. 생맥산과 평위산 모두 카탈간질세포의 활성을 조절하는 것으로 알려지고 있다^{20,21)}. 카탈간질세포의 세포 안 칼슘농도 및 phospholipase C 기전에 따라 활성을 조절해 위장관 운동성을 증가하는 것으로 생각된다^{20,21)}. 또 최근에는 삼황사심탕에 관한 위장관 운동성 개선 연구가 발표되었다³¹⁾. 삼황사심탕은 대황(*rei rhizome*), 황련(*coptidis rhizome*), 황금(*scutellariae radix*)으로 이루어져 있으며 삼황사심탕 및 각각의 구성성분에 대한 위장관 운동성 개선 여부가 연구되었는데 삼황사심탕 및 대황, 황련은 위장관 운동성 증

진 효과가 두드러지게 나타났지만 황금에서는 효능이 없었다. 따라서 삼황사심탕에서의 위장관 운동성 개선 효능은 대황 및 황련에 의한 효능이라 생각된다³¹⁾. 또한 삼황사심탕의 카탈간질세포에서는 세포막 5-HT₃ 및 5-HT₄ 수용체와 반응하여 비선택성 양이온 통로 및 염소 통로를 통해서 활성을 조절하고, 세포 내 mitogen-activated protein kinase 기전이 관여한다³²⁾. 따라서 삼황사심탕도 카탈간질세포를 통해 위장관 운동성 조절을 하는 것으로 생각된다.

카탈간질세포는 위장관 운동성 연구에 있어서 아주 좋은 실험방법 중 하나이다¹⁷⁻¹⁹⁾. 과거에는 위장관 운동성이 평활근 자체의 특성으로 알려졌지만(myogenic), 최근에는 카탈간질세포가 발견되어 위장관 운동성의 시발은 카탈간질세포에 의함이 밝혀졌다¹⁷⁻¹⁹⁾. 따라서 카탈간질세포의 흥분성 조절이 결국은 위장관 운동성을 조절하고 있다. 카탈간질세포의 흥분성 조절은 세포막에 있는 비선택성 양이온 통로인 일과성 수용체 잠재 이온채널 멜라스타틴 7 아류형(transient receptor potential ion channel subtype 7)과 세포 내 칼슘에 의해 조절되는 염소이온채널(Cl channel)에 의한 것임이 밝혀졌다^{33,34)}. 따라서 앞으로 생맥산 및 평위산에 의한 이러한 이온통로의 조절 및 기전에 관한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

위장관 운동성 장애는 다양한 질병 발생시 많이 발생하고 있다. 특히 당뇨병 발생 시 위장관 운동성 질환은 가장 흔하게 나타난다³⁵⁾. 당뇨병 환자를 대상으로 조사한 결과 변비(29%), 위식도 역류(19%), 소화불량(14%), 그리고 복통(11%) 등이 나타나는 것으로 알려지고 있다³⁶⁾. 이와 같이 당뇨병에 걸렸을 때 나타나는 위장관 운동성 장애는 많은 당뇨병 환자들에게 삶의 질을 떨어뜨리는 원인이 되고 있다. 당뇨병에서 나타나는 위장관 운동성 장애는 카탈간질세포와 관련되어 있음이 밝혀지고 있다. 당뇨병에 의해서 위장관 카탈간질세포가 손상되어 평활근 및 신경과의 네트워크가 이루어지지 않음이 밝혀졌고³⁷⁾, 이러한 카탈간질세포의 손상이 당뇨병에 의한 위장관 운동성 장애를 일으키는 중요한 원인이 되고 있다. 제2형 당뇨병을 나타내는 생쥐(db/db 생쥐)에서도 위장관 전체에서 카탈간질세포의 수가 감소됨이 보고되고 있다³⁸⁾. 따라서 본 연구에서 STZ에 의한 당뇨 유발 생쥐에서 생맥산과 평위산의 위장관 운동성 개선 기능은 카탈간질세포의 활성을 조절함으로써 나타나

는 결과로 생각되며 앞으로 당뇨병 환자에게 대한 위장관 운동성 개선 치료제 및 보조제 개발에 좋은 예가 될 것으로 생각된다.

결론

생맥산과 평위산 모두 카탈간질세포의 활성을 증가시키고(in vitro)^{20,21)}, 이번 연구에서는 위장관 운동성 개선 효과가 있음을 알 수 있었다(in vivo). 따라서 생맥산과 평위산 모두 카탈간질세포의 활성을 통한 위장관 운동 개선 효과가 있음을 알 수 있다. 이번 연구 결과를 바탕으로 생맥산과 평위산이 다양한 위장관 운동성 질환 및 당뇨병에 의한 소화 기능 이상으로 고생하는 많은 환자들에게 실질적으로 도움이 되어 삶의 질 향상에 도움이 되기 바란다. 앞으로 위장관 운동성 조절 효능을 지니는 기능성 소재의 발굴은 사회적으로 매우 필요하며, 그 경제적, 사회적 가치 또한 매우 크다고 할 수 있다. 이에 위장관 운동성 조절 소재를 발굴하는 연구가 앞으로도 계속 필요하다고 생각된다.

감사의 글

이 논문은 부산대학교 기본연구지원사업(2년)에 의하여 연구되었다.

References

1. Cheng JT. Review: drug therapy in Chinese traditional medicine. *J Clin Pharmacol.* 2000 ; 40(5) : 445-50.
2. Xu N, Qiu C, Wang W, Wang Y, Chai C, Yan Y, et al. HPLC/MS/MS for quantification of two types of neurotransmitters in rat brain and application: myocardial ischemia and protection of Sheng-Mai-San. *J Pharm Biomed Anal.* 2011 ; 55(1) : 101-8.
3. Nishida H, Kushida M, Nakajima Y, Ogawa Y, Tatewaki N, Sato S, et al. Amyloid- β -induced cytotoxicity of PC-12 cell was attenuated by Shengmai-san through redox regulation and outgrowth induction. *J Pharmacol Sci.* 2007 ; 104(1) : 73-81.
4. Wang NL, Chang CK, Liou YL, Lin CL, Lin MT. Sheng-mai san, a Chinese herbal medicine protects against rat heat stroke by reducing inflammatory cytokines and nitric oxide formation. *J Pharmacol Sci.* 2005 ; 98(1) : 1-7.
5. Riedlinger JE, Tan PW, Lu W. Ping wei san, a Chinese medicine for gastrointestinal disorders. *Ann Pharmacother.* 2001 ; 35(2) : 228-35.
6. Lee HS, Moon JY. Scavenging property of Pyungwi-san herbal-acupuncture solution on ROS and RNS. *Korean J Orient Physiol Pathol.* 2007 ; 21(1) : 165-70.
7. Ji HC, Baek TH. A comparative study of Pyeongwi-san, Ijintang and Pyeongjintang extracts on indomethacin induced gastric mucosal lesions in mice. *J Korean Orient Med.* 2011 ; 32(2) : 102-17.
8. Shin IS, Kim JH, Ha HK, Huang DS, Huh JI, Shin HK. Study on safety of Pyungwi-san in Sprague-Dawley rats. *Korean J Orient Physiol Pathol.* 2010 ; 24(3) : 426-9.
9. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med.* 2001 ; 161(16) : 1989-96.
10. Maleki D, Locke GR 3rd, Camilleri M, Zinsmeister AR, Yawn BP, Leibson C, et al. Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community. *Arch Intern Med.* 2000 ; 160(18) : 2808-16.
11. Camilleri M. Clinical practice. Diabetic gastroparesis. *N Engl J Med.* 2007 ; 356(8) : 820-9.
12. Intagliata N, Koch KL. Gastroparesis in type 2 diabetes mellitus: prevalence, etiology, diagnosis, and treatment. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007 ; 9(4) : 270-9.
13. Chen JD, Lin Z, Pan J, McCallum RW. Abnormal gastric myoelectrical activity and delayed gastric emptying in patients with symptoms suggestive of gastroparesis. *Dig Dis Sci.* 1996 ; 41(8) : 1538-45.
14. Hasler WL, Soudah HC, Dulai G, Owyang C. Mediation of hyperglycemia-evoked gastric slow-wave dysrhythmias by endogenous prostaglandins. *Gastroenterology.* 1995 ; 108(3) : 727-36.
15. Jebbink RJ, Samsom M, Bruijs PP, Bravenboer B, Akkermans LM, Vanberge Henegouwen GP, et al. Hyperglycemia induces abnormalities of gastric myoelectrical activity in patients with type I diabetes mellitus. *Gastroenterology.* 1994 ; 107(5) : 1390-7.
16. Sellin JH, Hart R. Glucose malabsorption associated with rapid intestinal transit. *Am J Gastroenterol.* 1992 ; 87(5) : 584-9.
17. Ward SM, Burns AJ, Torihashi S, Sanders KM. Mutation of the proto-oncogene c-kit blocks development of interstitial cells and electrical rhythmicity in murine intestine. *J Physiol.* 1994 ; 480(Pt 1) : 91-7.
18. Huizinga JD, Thuneberg L, Kluppel M, Malysz J, Mikkelsen HB, Bernstein A. W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature.* 1995 ; 373(6512) : 347-9.
19. Sanders KM. A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers

- and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology*. 1996 ; 111(2) : 492-515.
20. Kim JN, Song HJ, Lim B, Kwon YK, Kim BJ. Modulation of pacemaker potentials by pyungwi-san in interstitial cells of cajal from murine small intestine: pyungwi-san and interstitial cells of cajal. *J Pharmacopuncture*. 2013 ; 16(1) : 43-9.
 21. Kim BJ. Shengmaisai regulates pacemaker potentials in interstitial cells of cajal in mice. *J Pharmacopuncture*. 2013 ; 16(4) : 36-42.
 22. Kim BJ, Kim HW, Lee GS, Choi S, Jun JY, So I, et al. Poncirus trifoliata fruit modulates pacemaker activity in interstitial cells of Cajal from the murine small intestine. *J Ethnopharmacol*. 2013 ; 149(3) : 668-75.
 23. Lee HT, Seo EK, Chung SJ, Shim CK. Prokinetic activity of an aqueous extract from dried immature fruit of *Poncirus trifoliata* (L.) Raf. *J Ethnopharmacol*. 2005 ; 102(2) : 131-6.
 24. Lyu JH, Lee HT. Effects of dried Citrus unshiu peels on gastrointestinal motility in rodents. *Arch Pharm Res*. 2013 ; 36(5) : 641-8.
 25. Friese N, Chevalier E, Angel F, Pascaud X, Junien JL, Dahl SG, et al. Reversal by kappa-agonists of peritoneal irritation induced ileus and visceral pain in rats. *Life Sci*. 1997 ; 60(9) : 625-34.
 26. Kim BJ, Nam JH, Kim KH, Joo M, Ha TS, Weon KY, et al. Characteristics of gintonin-mediated membrane depolarization of pacemaker activity in cultured interstitial cells of Cajal. *Cell Physiol Biochem*. 2014 ; 34(3) : 873-90.
 27. Furukawa Y, Shiga Y, Hanyu N, Hashimoto Y, Mukai H, Nishikawa K, et al. Effect of Chinese herbal medicine on gastrointestinal motility and bowel obstruction. *Jpn J Gastroenterol Surg*. 1995 ; 28(4) : 956-60.
 28. Hashimoto K, Satoh K, Kase Y, Ishige A, Kubo M, Sasaki H, et al. Modulatory effect of aliphatic acid amides from *Zanthoxylum piperitum* on isolated gastrointestinal tract. *Planta Med*. 2001 ; 67(2) : 179-81.
 29. Ahn TS, Kim DG, Hong NR, Park HS, Kim H, Ha KT, et al. Effects of *Schisandra chinensis* extract on gastrointestinal motility in mice. *J Ethnopharmacol*. 2015 ; 169 : 163-9.
 30. Rhyu MR, Kim EY, Yoon BK, Lee YJ, Chen SN. Aqueous extract of *Schizandra chinensis* fruit causes endothelium-dependent and -independent relaxation of isolated rat thoracic aorta. *Phytomedicine*. 2006 ; 13(9-10) : 651-7.
 31. Hwang MW, Ahn TS, Hong NR, Jeong HS, Jung MH, Ha KT, et al. Effects of traditional Chinese herbal medicine San-Huang-Xie-Xin-Tang on gastrointestinal motility in mice. *World J Gastroenterol*. 2015 ; 21(4) : 1117-24.
 32. Kim BJ, Kim H, Lee GS, So I, Kim SJ. Effects of San-Huang-Xie-Xin-tang, a traditional Chinese prescription for clearing away heat and toxin, on the pacemaker activities of interstitial cells of Cajal from the murine small intestine. *J Ethnopharmacol*. 2014 ; 155(1) : 744-52.
 33. Kim BJ, Lim HH, Yang DK, Jun JY, Chang IY, Park CS, et al. Melastatin-type transient receptor potential channel 7 is required for intestinal pacemaking activity. *Gastroenterology*. 2005 ; 129(5) : 1504-17.
 34. Hwang SJ, Blair PJ, Britton FC, O'Driscoll KE, Hennig G, Bayguinov YR, et al. Expression of anoctamin 1/TMEM16A by interstitial cells of Cajal is fundamental for slow wave activity in gastrointestinal muscles. *J Physiol*. 2009 ; 587(Pt20) : 4887-904.
 35. Schvarcz E, Palmér M, Ingberg CM, Aman J, Berne C. Increased prevalence of upper gastrointestinal symptoms in long-term type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1996 ; 12(5) : 478-81.
 36. Bytzer P, Talley NJ, Hammer J, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. GI symptoms in diabetes mellitus are associated with both poor glycemic control and diabetic complications. *Am J Gastroenterol*. 2002 ; 97(3) : 604-11.
 37. Forrest A, Huizinga JD, Wang XY, Liu LW, Parsons M. Increase in stretch-induced rhythmic motor activity in the diabetic rat colon is associated with loss of ICC of the submuscular plexus. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008 ; 294(1) : G315-26.
 38. Yamamoto T, Watabe K, Nakahara M, Ogiyama H, Kiyohara T, Tsutsui S, et al. Disturbed gastrointestinal motility and decreased interstitial cells of Cajal in diabetic db/db mice. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 ; 23(4) : 660-7.