



Review Article / 총설

## 천연물의 위식도역류질환 예방, 치료 효과에 대한 실험연구 현황 - Pubmed를 중심으로

김용빈, 김영식\*

우석대학교 한의과대학 본초학교실

## Experimental study trends on the prevention and treatment effects of herbal medicine for gastroesophageal reflux disease (GERD) - based on Pubmed

YongBin Kim, Young-Sik Kim\*

Department of Herbology, College of Korean Medicine, Woosuk University

### ABSTRACT

**Objectives** : This study aimed to review the current trends in experimental studies on the use of natural products for treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD).

**Methods** : Experimental studies assessing the efficacy of natural products against GERD were searched on PubMed. Articles were selected based on predefined inclusion and exclusion criteria and then analyzed for experimental methods, interventions, and result analysis techniques.

**Results** : A total 37 studies were included in this review. Predominantly, in vivo experiments were conducted to induce GERD through surgery, involving the ligation of the pylorus and the transitional junction between the corpus and the forestomach using 7-week-old male Sprague-Dawley rats. The acute induction model, sacrificing animals after a single administration following GERD induction, was mainly used. The utilization of cell experiments was relatively infrequent, with a focus on assessing antioxidant and anti-inflammatory effects via the treatment of the RAW 264.7 cell line with lipopolysaccharides treatment. Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Pinelliae Tuber, Ginseng Radix and Zingiberis Rhizoma were used as single ingredients, and herbal formula, STW-5 (iberogast), Rikkunshito (六君子湯), Banhasasim-tang (半夏瀉心湯), and Hewei Jiangni granule (和胃降逆湯) were used. Outcome analysis methods encompassed Macroscopic evaluation, esophageal function assessment, blood biomarker analysis, histological examination, protein analysis, gene expression analysis, and gastric juice analysis. Proton pump inhibitors were predominantly employed as positive controls.

© 2023 The Korean Medicine Society For The Herbal Formula Study

This paper is available at <http://www.formulastudy.com> which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**Conclusions** : This study revealed the current trends in non-clinical research evaluating natural products for GERD. Based on the results of this study, we expect that non-clinical research on clinically effective natural products will be revitalized.

**Key-words** : 한의학, 한약, GERD, 위식도역류질환, 실험모델 /

Traditional Korean medicine, GERD, gastroesophageal reflux disease, experimental model

## I. 서론

위식도역류질환(Gastroesophageal Reflux Disease, GERD)은 위산이나 위 속의 내용물이 식도로 역류하여 불편한 증상을 유발하거나 이로 인한 합병증이 유발되는 상태를 의미한다<sup>1)</sup>. 위식도역류질환의 전형적인 증상은 가슴쓰림과 산 역류로 대표되며, 그 원인으로 식도 열공탈장(Hiatal hernia), 하부식도조임근(LES, lower esophageal sphincter) 기능이상, 식도기능 저하, 위 배출능 저하, non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)와 아스피린을 포함한 다양한 약물, 흡연 및 음주, 야식 그리고 비만 등이 보고되어 있다<sup>2-4)</sup>. 특히 최근 연구에서는 50대 이상이거나, 흡연자, NSAID 복용자, 비만인 등에서 유병률이 유의미하게 증가하는 것으로 보고되었다<sup>4)</sup>. 국내에서 GERD는 2022년 양방 외래 환자 수 기준 10위, 요양급여 비용총액 기준 19위에 이르는 다빈도 소화기계 질환이며, 환자 수는 2017년 426만 명에서 2022년 489만 명으로 국내 환자 수가 연평균 3.51%로 꾸준히 증가하는 추세이다<sup>5)</sup>.

GERD의 주요 치료법은 크게 생활 습관의 교정, 약물치료, 수술 등 3가지로 구분된다<sup>6)</sup>. 환자의 대다수는 약물요법으로 치료를 진행하며 약물에 반응하지 않는 경우 수술을 고려한다. 약물 치료로는 위산 분비를 억제하는 제산제, 히스타민 수용체 길항제(H<sub>2</sub> receptor antagonist, H<sub>2</sub>RA), 양성자 펌프 저해제(proton pump inhibitor, PPI), 칼륨 경쟁적 위산 분비 차단제(Potassium Competitive Acid Blocker, P-CAB) 등을 이용해 치료하고 있다<sup>7)</sup>.

한의학계에서는 한약 및 천연물을 활용한 GERD 치

료가 활발하게 진행되고 있으며, 열다한소탕, 이진탕가미방, 반하사심탕 등 다수의 처방을 활용한 임상례가 보고되고 있다<sup>8-10)</sup>. 이러한 한의학 기반 위장관 치료제는 만족도와 효과가 높게 평가되고 있으며, 병행 투여 시 양약 본래의 치료목적에 악영향을 미치지 않고 부작용을 완화시켜 치료 효과를 증진시킨다고 보고되어 있다<sup>11)</sup>. 이러한 위식도역류질환의 치료에 대한 한약의 유용성과 효과에 비해 한약의 위식도역류질환에 대한 연구는 임상례에 치중되어 있는 편이며, 한약의 위식도역류질환 치료 효과에 대한 비임상 기반 유효성 및 기전 연구의 뒷받침은 부족한 실정이다. 하지만 최근까지 다양한 천연물의 위식도역류질환에 대한 비임상 효능평가가 적지만 꾸준히 이뤄지고 있어, 이에 대한 분석을 통해 한약 및 천연물의 GERD 효능 평가에 유용한 비임상 시험 모델을 정리하고, 효과가 있는 한약제 및 천연물을 확인함으로써 향후 비임상 연구 활성화를 위한 기반을 마련할 수 있을 것으로 기대하여 연구를 진행하고 있다<sup>12)</sup>.

GERD에 대한 한의학 연구와 관련하여 국내 연구에 대해서는 선행 문헌에서 분석된 바 있어<sup>13)</sup> 본 연구에서는 국외 연구 현황 파악을 위해 연구 대상을 국외로 선정하였다. 이를 위해 본 연구에서는 미국국립의학도서관의 국립생명공학정보센터에서 개발한 PubMed 데이터베이스에서 현재까지 세포 및 동물 모델에서 한약 및 천연물을 이용해 GERD의 예방 및 치료 효과를 확인한 연구를 모두 검색하여 연구 방법, 사용된 한약 및 천연물, 기전 분석 방법, 바이오마커 등을 상세하게 분석하였다.

\*Corresponding author : Young-Sik Kim, Department of Herbology, College of Korean Medicine, Woosuk University, 61, Seonneomeo 3-gil, Wansan-gu, Jeonju-si, Jeollabuk-do, 54986, Republic of Korea.  
Tel : +82-63-290-9027, E-mail : yjsik@woosuk.ac.kr

•Received : November 1, 2023 / Revised : November 6, 2023 / Accepted : November 15, 2023

## II. 재료 및 방법

### 1. 논문 검색 및 선정

논문 검색을 위한 데이터베이스로 PubMed를 사용하였으며, 검색 키워드로 ("Gastroesophageal Reflux/drug therapy"[MAJR]) OR "Esophagitis, Peptic/drug therapy"[MAJR] 로 3,818건을 검색하였고, 추가적으로 "Gastroesophageal Reflux"[Mesh] AND (rat OR mice OR mouse)로 347건, ("Plant Extracts"[Mesh] OR "Drugs, Chinese Herbal"[Mesh]) AND "Gastroesophageal Reflux"[Mesh]로 90건, ("Esophagitis"[Mesh]) AND "Plant Preparations"[Mesh]로 82건을 검색하여 확인하였다.

통합 검색 기준일은 2023년 11월 04일이며, 검색된 논문 중 GERD를 주제로 비임상 연구를 진행한 학술논문을 선별하여 확인하고, 천연물의 유효성에 대해 비임상시험을 기반으로 연구한 문헌을 재정리하여 최종 37편의 논문을 최종 분석 대상으로 선정하였다.

### 2. 자료 분석

총 37편의 논문을 연도, 국가, 학술지에 따라 분류 및 분석하였다. 연구방법은 크게 세포 또는 동물을 활

용한 연구로 분류하고, 세포 기반 실험의 경우 세포주의 종류, 처리 물질을 조사하였으며, 동물 기반 실험의 경우 동물 실험에 사용된 동물의 종과 연령, GERD의 유발 기간(급성; 1일 이내 GERD 유도 및 효능평가, 만성; 2주일 이상 GERD 유도 및 효능평가), 중재(한약(생약)제제 및 성분), 실험 결과 분석 방법 등을 종합하였다. 결과 분석 방법의 경우 크게 육안적 관찰, 식도 기능 평가, 혈액 바이오마커 분석, 조직학적 분석, 단백질 분석, 유전자 분석, 그리고 위액 분석으로 분류하여 구분하였다. 단백질 분석은 실험 방법에 따라 Western blot, ELISA, 생화학적 분석으로 구분하여 정리하였다.

## III. 결과

### 1. 자료 추출 결과

검색 결과 총 4,338건의 논문이 검색되었으며, 이 중 배제 기준에 해당하는 중복 논문, 인체를 대상으로 한 논문, 리뷰 논문 등 총 2,133의 논문을 제거하였고, 남은 2,205건의 논문을 대상으로 초록 및 본문 검토를 거쳐 한약을 연구소재로 사용하지 않은 문헌 및 실험 연구가 아닌 논문 등 2,168건의 논문을 제거하여 37편의 논문이 최종 선정되었다 (Fig. 1).

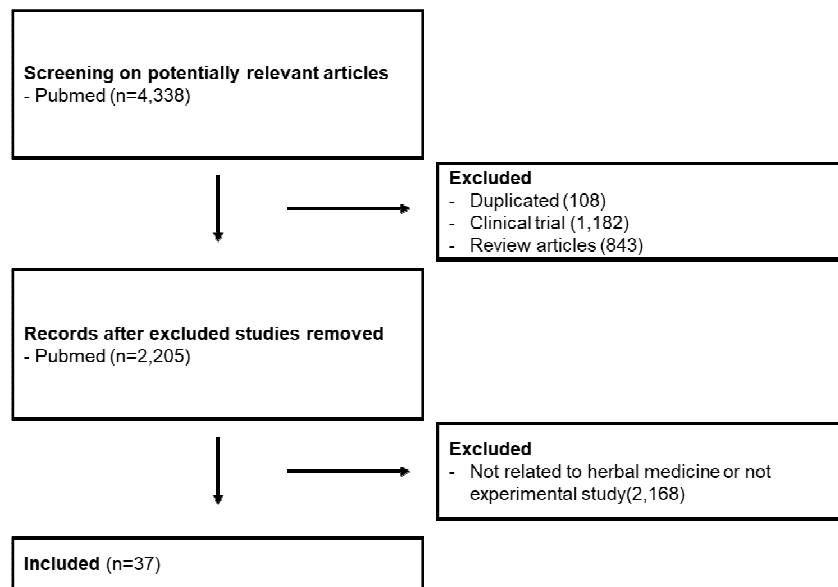


Figure 1. Flow chart of study selection process

## 2. 출간 연도별 분류

본 연구에서 연구 대상으로 최종 선정된 37편의 논문은 각각 2001년 1편, 2005년 2편, 2008년 1편, 2009년 1편, 2010년 4편, 2011년 1편, 2012년 2편, 2013년 3

편, 2014년 6편, 2015년 2편, 2016년 1편, 2017년 3편, 2018년 1편, 2019년 3편, 2020년 3편, 2021년 2편, 2022년 1편씩 분류되었다(Fig. 2).

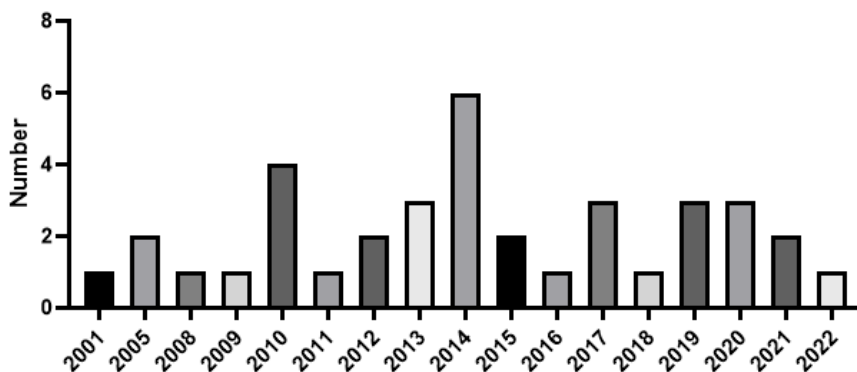


Figure 2. Number of publications per year of research

## 3. 학술지별 분류

본 연구에서 연구 대상으로 최종 선정된 논문 37편을 발간 학술지별로 분류한 결과는 다음과 같다(Table 1).

Table 1. Classification of academic journals

No.	Journals	Number
1	Acta Gastroenterol Belg	1
2	Am J Chin Med	1
3	Arzneim Forsch Drug Res	1
4	Asian Pac J Trop Med	1
5	Auton Autacoid Pharmacol	1
6	Biomed Res Int	2
7	BIOMEDICAL REPORTS	1
8	BMC Complement Altern Med	2
9	BMC Complement Med Ther	1
10	Carbohydr Polym	1
11	Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)	1
12	Chin J Integr Med	2
13	Drug Des Devel Ther	1
14	Eur J Pharmacol	2
15	Gut	1
16	Hindawi	1
17	Int J Mol Sci	1
18	Indian J Med Res	1
19	J Med Food	1



20	J Pharmacol Sci	1
21	J of Ethnopharmacology	1
22	J Gastroenterol	1
23	J of Traditional Chinese Medicine	1
24	Molecules	1
25	Molecular Medicine	1
26	Neurogastroenterol Motil	1
27	Nutrition	1
28	Pharmazie	1
29	Phytother Res	1
30	Toxicol Mech Methods	1
31	World J Gastroenterol	3
Total		37

#### 4. 연구 국가별 분류

본 연구에서 연구대상으로 선정된 논문 37편을 연구자의 소속 국가별로 분류하였다. 그 결과 한국이 12편

(32%)으로 가장 많이 연구하고 있었으며, 다음으로 중국 10편(27%), 인도 6편(16%), 일본, 대만 각 2편 순으로 논문이 발표되었다(Fig. 3).

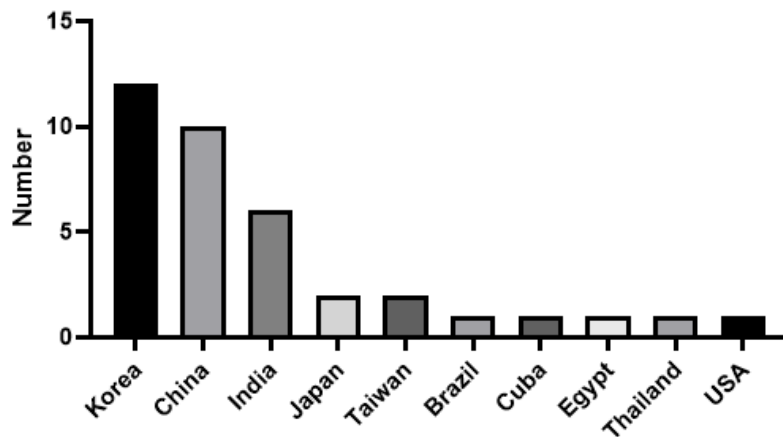


Figure 3. Number of publications per country of research

#### 5. 실험모델에 대한 분석

본 연구에서 선정된 모든 논문에서 실험 동물을 사용하였고, 3편의 논문에서는 동물과 세포를 연구대상으로 함께 사용하였다. *in vivo* 논문 중 흰쥐(Rat)를 이용한 논문은 33편(89%)이었으며, 그 중 Sprague-Dawley (SD)계를 대상으로 한 논문이 19편(58%), Wistar계를 대상으로 한 논문이 14편(42%)이었다. 그 외에 C57BL/6와 Swiss 생쥐(mouse), 돼지를 사용한 논문이

각각 1편씩 확인되었다. *ex vivo* 논문 1편에서는 흰쥐의 식도를 적출하여 사용하였다.

실험에 사용된 흰쥐의 주령 및 체중은 7주령(약 180-220 g)이 17편으로 가장 많았으며, 6주령(약 150-180 g)이 8편, 8주령(220 g 이상)이 5편, 5주령(100-150 g)이 3편으로 나타났다. 생쥐 대상 논문에서는 Swiss mouse는 30-35 g을 사용하였고, C57BL/6를 사용한 논문에서는 명시하지 않았다. 돼지를 사용한 경

우 110 kg의 돼지를 사용했다. 실험 대상의 성별은 8편의 논문에서 성별을 명시하지 않았고, 수컷을 사용한 논문이 25편, 암컷을 사용한 논문이 4편으로 확인되었다. 또한 in vivo 논문 35편 중 24편의 논문에서는 급성(acute, 당일유발) GERD 실험을 진행했으며 8편의 논문에서는 만성(chronic, 1주일 초과) GERD 실험을 진행했고, 3편은 1주일의 실험으로 중기(mid-term, 1주 이내)의 비미란성 역류질환(Nonerosive reflux disease, NERD) 실험을 진행했다

(Table 2). GERD 급성 모델의 실험방법은 전위와 분문 사이의 limiting ridge (=transitional junction)와 유문부(pylorus)를 봉합실(4-0)로 결찰하여 위액의 유실을 막아 단기간에 위식도역류증을 유발하는 것이었으며, 중기, 만성 모델은 급성모델과 전위부 결찰은 동일하나 유문부를 결찰하는 대신 18F-Nelaton catheter를 끼워 위액을 소량만 통과시켜 위식도역류질환을 유발하였다. 그 밖에 식도 조직에 방사선 조사를 하여 위식도역류증을 유발하는 모델이 있었다<sup>26,27</sup>.

Table 2. Summary of animal model in selected studies

Ref.	Author	Year	Strain	Age (Weight)	Model	Sex	Acute/Mid/Chronic
14	Oh et al	2001	SD Rat	8w (200 g)	in vivo	M	Acute
15	Min et al.	2005	SD rat	(200 g)	in vivo	M	Acute
16	Kim et al.,	2005	SD Rat	(200-250 g)	in vivo	M	Acute
17	Rao et al.	2008	SD Rat	(140-160 g)	in vivo	M	Acute
18	Ku et al.	2009	SD rat	7w	in vivo	F	Acute
19	Heba et al.	2010	Wistar rat	(150-200 g)	in vivo	M	Acute
20	Mahattanadul et al.	2010	Wistar Rat	(180-200 g)	in vivo	M	Acute
21	Miwa et al.	2010	Wistar Rat	6-7 w	in vivo	M	Chronic
22	Aiyer et al.	2011	SD rat	8w	in vivo	M	Acute
23	Ku et al.	2012	SD rat	(180-200 g)	in vivo	M	Acute
24	Renu et al.	2012	Wistar rat	(175-200 g)	in vivo	-	Acute
25	Singh et al.	2012	SD Rat	(180-220 g)	in vivo	F	Acute
26	Wang et al	2013	Wistar Rat	(180-220 g)	in vivo	M	Acute
27	Shen et al	2013	Wistar Rat	(180-220 g)	in vivo	M	Acute
28	Arya et al.	2013	Wistar Rat	(175-200 g)	in vivo	-	Acute
29	Kumar et al.	2014	Wistar rat	(100-120 g)	in vivo	-	Acute
30	Liang et al.	2014	Wistar rat	(250 g)	in vivo	M	Acute
12	Zamora et al.	2014	SD rat	(200-250 g)	in vivo	M	Acute
31	Kondo et al.	2014	Wistar rat	6-7w	in vivo	M	Chronic
32	Jiin-zhang et al.	2014	Wistar Rat	(190-220 g)	in vivo	M	Mid, Chronic
33	Lu et al	2014	Wistar Rat	(160-200 g)	in vivo	M	Mid
34	Giri et al.	2015	Wistar rat	(100-140 g)	in vivo	-	Acute
35	Tsai et al.	2015	SD rat	(350-400 g)	ex vivo	-	-
36	Kwon et al.	2016	SD rat	6w	in vivo	M	Acute
37	Roh et al.	2017	SD rat	6w	in vivo	M	Acute
38	Shin et al.	2017	SD rat	(160-170 g)	in vivo	M	Chronic
39	Shin et al.	2017	SD rat	(160-170 g)	in vivo	M	Chronic

40	Nam et al.	2018	SD rat	7w	in vivo	-	Acute
41	Jia et al.	2019	SD rat	7w	in vivo	M	Chronic
42	Nicolau et al.	2019	Swiss mouse	(30-35 g)	in vivo	F	Mid
43	Liu et al.	2019	SD rat	(220-250 g)	in vivo	M	Chronic
44	Nan et al.	2020	SD rat	7w	in vivo	M	Acute
45	Kim et al.	2020	SD rat	6w	in vivo	M	Acute
46	Xiao-Ian et al.	2020	SD Rat	(200-220 g)	in vivo	M	Acute
47	Deng et al.	2021	Wistar rat	(150 g)	in vivo	-	Acute
48	Tey et al.	2021	Pig	(110 kg)	ex vivo	-	-
49	Cheng et al.	2022	C57BL/6 mouse	(20 g)	in vivo	F	Chronic

세포 실험을 진행한 논문은 총 3편으로 모두 RAW 264.7 세포를 이용하여 실험을 수행하였고, 세포의 염증

을 유도하기 위해 모두 lipopolysaccharide (LPS)를 사용하였다(Table 3).

Table 3. Summary of cell lines used in selected studies

Ref.	First author	Year	Cell line	Method of induction
40	Nam et al.	2018	RAW 264.7	lipopolysaccharide
44	Nan et al.	2020	RAW 264.7	lipopolysaccharide
47	Deng et al.	2021	RAW 264.7	lipopolysaccharide

## 6. 중재 내용 분석

선정된 동물실험과 세포실험 연구에서 사용된 천연물의 정보를 조사한 결과, 동물 모델에서 단일물로 투여한 논문은 17편이었으며, 복합물로 투여한 논문은 12편이었다. 이 중 천연물 유래 단일 성분으로 실험한 논문은 6편이었고, 천연물로 실험한 논문은 24편이었으며, 천연물로 실험한 논문 중 단일물로 실험한 논문이 12편, 복합물로 실험한 논문이 12편으로 확인되었다. 또한 양성대조군을 같이 투여한 논문은 22편이었으며 양성대조군으로는 omeprazole 10편, pantoprazole과  $\alpha$

-tocopherol 4편, ranitidine이 3편, lidocaine, dexamethasone 그리고 gentamycin 혼합제 2편, domperidone이 각각 1편에서 사용되었다(Table 4). 연구에서 가장 많이 사용된 소재는 甘草, 半夏, 生薑(乾薑), 人蔘, 黃連, 大棗, 黃芩으로 나타났으며(Table 5), 천연물 유래 성분으로는 apigenin-7-O- $\beta$ -D-glucuronopyranoside (apigenin), lycopene, rutin, daidzein, oligonol, isorhamnetin quercetin 등 7가지 성분이 연구에 사용되었다(Table 6).

Table 4. Summary of interventions in selected studies

Ref.	Single / Complex	Test material	Herb / Compound	Positive
14	Single	Artemisiae Argyi Folium	Herb	ranitidine
15	Single	apigenin	Compound	omeprazole
16	Single	Artemisiae Argyi Folium	Herb	omeprazole
17	Single	quercetin	Compound	omeprazole $\alpha$ -tocopherol
18	Single	Lonicerae Flos	Herb	$\alpha$ -tocopherol

19	Complex	STW 5: <i>Iberis amara</i> <i>Angelica archangelica</i> root <i>Matricaria chamomilla</i> flower <i>Mentha piperita</i> leaves <i>Carum carvi</i> fruits <i>Silybum marianum</i> fruits <i>Melissa officinalis</i> leaves Chelidonii Herba Glycyrrhizae Radix et Rhizoma	Herb	pantoprazole
20	Single	<i>Morinda citrifolia</i>	Herb	ranitidine lansoprazole
21	Complex	Rikkunshito: Glycyrrhizae Radix et Rhizoma Zingiberis Rhizoma Atractylodis Lanceae Rhizoma Zizyphi Fructus Aurantii Nobilis Pericarpium (=Citri Unshius Pericarpium) Ginseng Radix Pinelliae Tuber Poria Sclerotium	Herb	
22	Single	Freeze-dried black raspberry	Herb	-
23	Single	Curculiginis Rhizoma	Herb	$\alpha$ -tocopherol
24	Single	Lini Semen	Herb	omeprazole
25	Single	Panacis Quinquefolii Radix	Herb	omeprazole $\alpha$ -tocopherol
26	Complex	white peony root oral liquid: Sophorae Tonkinensis Radix et Rhizoma Bletillae Rhizoma Paeoniae Radix	Herb	lidocaine, dexamethasone gentamycin
27	Complex	white peony root oral liquid: Sophorae Tonkinensis Radix et Rhizoma Bletillae Rhizoma Paeoniae Radix	Herb	lidocaine, dexamethasone gentamycin
28	Single	<i>Perilla frutescens</i> Fixed Oil	Herb	pantoprazole
29	Single	rutin	Compound	pantoprazole
30	Complex	Xuanfudaizhetang formula: Inulae Flos Zingiberis Rhizoma Zizyphi Fructus Ginseng Radix Haematitum Pinelliae Tuber Glycyrrhizae Radix et Rhizoma	Herb	domperidone
12	Single	bees wax alcohols (D-002)	Herb	omeprazole





31	Complex	Rikkunshito: Glycyrrhizae Radix et Rhizoma Zingiberis Rhizoma Atractylodis Rhizoma Zizyphi Fructus Aurantii Nobilis Pericarpium (=Citri Unshius Pericarpium) Ginseng Radix Pinelliae Tuber Poria Sclerotium	Herb	omeprazole
32	Complex	Modified Zhuye Shigao Decoction added: Coicis Semen Curcumae Rhizoma Rabdosiae Rubescentis Herba Hedyotidis Herba Scutellariae Barbatae Herba  Zhuye Shigao Decoction: Lophatheri Herba Gypsum Fibrosum Radix Ginseng Radix Ophiopogonis Rhizoma Pinelliae Glycyrrhizae Radix et Rhizoma	Herb	
33	Complex	Phyllostachydis Folium Gypsum Fibrosum Ginseng Radix Ophiopogonis Radix Pinelliae Rhizoma Glycyrrhizae Radix et Rhizoma	Herb	
34	Single	lycopene	Compound	pantoprazole
35	Single	Salviae Miltiorrhizae Radix extract	Herb	-
36	Single	Water extract of Rhei Rhizoma	Herb	-
37	Single	oligonol derived from Lychee Fruit	Compound	-
37	Complex	Banhasasim-Tang: Pinelliae Tuber Scutellariae Radix Zingiberis Rhizoma Ginseng Radix Glycyrrhizae Radix et Rhizoma Zizyphi Fructus Coptidis Rhizoma	Herb	-
38	Complex	Banhasasim-Tang: Pinelliae Tuber Scutellariae Radix Zingiberis Rhizoma Ginseng Radix Glycyrrhizae Radix et Rhizoma Jujubae Fructus Coptidis Rhizoma	Herb	-

39	Single	Dichloromethane Extracts of <i>Geranium oreganum</i>	Herb	-
40	Complex	Heweijiangni-decoction: Astragali Radix Coptidis Rhizoma Zingiberis Rhizoma Pinelliae Tuber Fritillariae Bulbus Taraxaci Herba Gentiana Gorgonian Trichosanthis Fructus Glycyrrhizae Radix Preparata	Herb	omeprazole
42	Single	isorhamnetin	Compound	-
41	Single	Cashew gum (biopolymer obtained from the bark of <i>Anacardium occidentale</i> )	Herb	-
43	Single	<i>Magnolia sieboldii</i> buds hexane extract	Herb	ranitidine
44	Single	Gardeniae Fructus 50% EtOH Extract	Herb	-
45	Complex	Tojapride: Perillae Folium Cyperis Rhizoma Aurantii Fructus Aurantii Pericarpium Coptidis Rhizoma Sepiae Endoconcha Glycyrrhizae Radix et Rhizoma	Herb	omeprazole
47	Single	Arecae Pericarpium 95% EtOH Extract	Herb	-
48	Complex	Hwei Jiangni granule: Scutellariae Radix Glycyrrhizae Radix et Rhizoma Fructus Aurantii Immaturus Pinelliae Tuber Coptidis Rhizoma Taraxaci Herba Zingiberis Rhizoma Gentianae Scabrae Radix et Rhizoma Fritillariae Thunbergii Bulbus Trichosanthis Fructus	Herb	omeprazole

\*This study encountered challenges in standardizing the names of herbal medicines due to the diverse use of english names, scientific nomenclature, and latin names in research papers. To address this issue, we adopted a standardized approach, prioritizing the latin name from the compendium when available. When not specified, we utilized the alternative of specifying the plant part used along with the scientific name.



Table 5. Frequency of herbal materials used in selected studies

No.	Frequency	Herbal material
1	11	Glycyrrhizae Radix et Rhizoma
2	9	Pinelliae Tuber
3	7	Ginseng Radix
4	7	Zingiberis Rhizoma
5	5	Coptidis Rhizoma
6	4	Zizyphi Fructus
7	4	Scutellariae Radix
8	2	Fritillariae Bulbus
9	2	Gentianae Radix et Rhizoma
10	2	Taraxaci Herba
11	2	Trichosanthis Fructus
12	2	Artemisiae Argyi Folium
13	2	Atractylodis Rhizoma
14	2	Aurantii Fructus Immaturus
15	2	Citri Unshius Pericarpium
16	2	Fraxini Cortex
17	2	<i>Perilla frutescens</i>
18	2	Poria sclerotium
19	2	Gypsum Fibrosum
20	2	Ophiopogonis Radix
21	2	Tonkinensis Radix et Rhizoma
22	2	Bletillae Rhizoma
23	2	Paeoniae Radix
24	1	<i>Anacardium occidentale</i> seed, <i>Angelica archangelica</i> root, <i>Arecae</i> Pericarpium, <i>Astragali</i> Radix, <i>Aurantii</i> Pericarpium, Bees wax alcohols, Black raspberry, <i>Carum carvi</i> fruits, <i>Chelidonii</i> Herba, <i>Coicis</i> Semen, <i>Curculiginis</i> Rhizoma, <i>Curcuma</i> Rhizoma, <i>Cyperis</i> Rhizoma, <i>Geranium oreganum</i> , <i>Folium Phyllostachydis</i> , <i>Gardeniae</i> Fructus, Gorgonian, <i>Haematitum</i> , <i>Hedyotidis</i> Herba, <i>Iberis amara</i> , <i>Inulae</i> Flos, <i>Jujubae</i> Fructus, <i>Lini</i> Semen, <i>Lophatheri</i> Herba, <i>Lonicerae</i> Flos, <i>Magnolia sieboldii</i> buds, <i>Matricaria chamomilla</i> flower, <i>Melissa officinalis</i> leaves, <i>Mentha piperita</i> leaves, <i>Panacis</i> Quinquefolii Radix, <i>Rabdosiae Rubescentis</i> Herba, <i>Rhei</i> Rhizoma, <i>Salviae Miltiorrhizae</i> Radix, <i>Sepiae</i> Endoconcha, <i>Sophorae Tonkinensis</i> Radix et Rhizoma, <i>Silybum marianum</i> fruits,

\*This study encountered challenges in standardizing the names of herbal medicines due to the diverse use of english names, scientific nomenclature, and latin names in research papers. To address this issue, we adopted a standardized approach, prioritizing the latin name from the compendium when available. When not specified, we utilized the alternative of specifying the plant part used along with the scientific name or english name.

Table 6. Frequency of Chemicals for GERD

No.	Frequency	Chemical
1	1	apigenin-7-O-β-D-glucuronopyranoside
2	1	lycopene
3	1	rutin
4	1	daidzein
5	1	oligonol derived from Lychee Fruit
6	1	isorhamnetin
7	1	quercetin

### 7. 결과 분석 방법

선정된 37편의 논문에서 천연물의 GERD 예방 및 치료 효과를 평가하는데 사용된 분석 방법은 육안적 관찰(Macroscopy, M), 식도 기능 평가(Esophageal Function Assessment, EF), 혈액 바이오마커 분석(Blood biomarker analysis, B), 조직학적 분석(Histological analysis, Hi), 단백질 분석(Protein

analysis, P), 유전자 분석(Gene analysis, G), 그리고 위액 분석(Gastric Juice, J)으로 구분할 수 있었다. 육안적 관찰은 33편의 논문에서 사용되었으며, 식도 기능 평가는 4편, 혈액 바이오마커 분석은 3편, 조직학적 분석은 21편, 단백질 분석은 33편, 유전자 분석은 6편의 논문에서 사용되었다. 위액을 분석한 논문은 17편으로 확인되었다(Fig. 4)

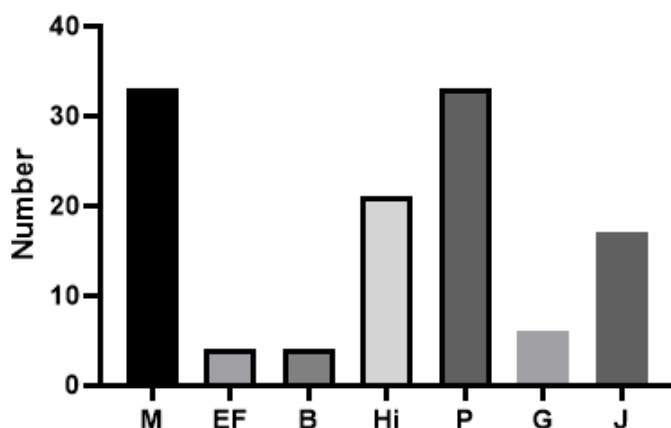


Figure 4. Number of overall analysis method of animal model research

\*M; Macroscopy, EF; Esophageal Function Assessment, B; Blood biomarker analysis, Hi; Histological analysis, P; Protein analysis, G; Gene analysis, J; Gastric juice analysis

육안적 관찰의 세부 항목으로 Esophagus lesion index (27편), Body weight 및 Food intake (3편), Tissue weight (2편)가 사용되었다. 식도의 기능을 평가한 논문은 하부 식도 괄약근의 수축(contractions of lower esophageal sphincter)을 확인한 논문이 2편, 식

도의 경상피 전기 저항(transepithelial electrical resistance, TER)을 측정한 논문이 2편 있었다. 혈액의 바이오마커를 분석한 논문에서는 reactive oxygen species (ROS, 3편)와 Thio barbituric acid reactive substance (TBARS, 2편) 그리고 IL-2, 4, 6, 8과

TNF- $\alpha$  (1편) 를 확인했다.

조직학적 관찰은 37편의 논문 중 21편에서 사용하였으며, Hematoxylin & Eosin (H&E) 염색 관찰(18편) 이 주로 사용되었으며, 그 중 5편은 Immunohistochemistry (IHC) 관찰을 추가로 진행하였고, 1편은 Periodic Acid-Schiff Staining (PAS)을 진행하였다. 식도조직 구조의 지표인 조직내부 공간 및 두께 비교(intercellular space diameter or thickness)를 진행한 논문은 5편이 있었다.

단백질 마커 분석은 33편의 논문에서 활용되었다. 단백질 분석 방법으로는 Western blot 기법을 사용한 논문이 13편이었으며, 분석에 사용된 마커는 TNF- $\alpha$  (8편), GPx1-2, NF- $\kappa$ B65 (6편), IL-1 $\beta$ , COX-2, HO-1, SOD (5편), CAT, iNOS, IL-6, claudin-4 (4편), Nrf2, p-JNK, p-p38, NOx4, c-JUN, claudin-5 (3편), MDA, p-ERK1/2, bcl-2, p-I $\kappa$ -Ba, Keap1, p47-phox, caspase-3, Bax, cytochrome C, I $\kappa$ -Ba (2편) 3-NT, p-NF- $\kappa$ B65, Rac-1, C-Fos, Calcium, claudin-1, claudin-3, Occludin, ZO-1 (1편)이었다. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) 기법을 이용한 논문은 9편이었고, 주로 확인한 마커는 IL-1 $\beta$  (9편), TNF- $\alpha$  (7편), IL-6 (5편) 등이었으며, 그 외에 IL-2, IL-4, IL-8, keratinocyte chemoattractant (KC), protease activated receptors-2 (PAR2), substance P (SP), calcitonin gene-related peptide (CGRP), mucin이 각 1편의 논문에서 사용되었다.

Western blot과 ELISA 기법을 함께 사용한 논문은 3편이었다. 이외에 생화학적 분석방법을 사용한 논문이 11편이었으며, 주로 확인한 마커는 glutathione (GSH, 8편), superoxide dismutase (SOD, 7편), malondialdehyde (MDA, 7편), thio barbituric acid-reactive substances (TBARS, 6편), catalase (CAT, 6편), myeloperoxidase (MPO, 5편), collagen (3편), protein carbonyl (2편), histamine, sialic acid (2편) sulfhydryl group (SH), ROS (각 1편)이었다.

유전자 분석은 6편의 논문에서 사용되었으며, 분석에는 TNF- $\alpha$ , IL-6가 3편, IL-1 $\beta$ 가 2편에서 사용되었고 COX-2, Occludin, ZO-1, STAT3, TRPV1, CINC-2, ICAM-1, MCP-1, Claudin-1, 3, 4가 각 1편의 논문에서 사용되었다. 전체 논문 중 단백질 분석과 유전자 분석을 모두 활용한 논문은 5편으로 확인되었다.

이외에 위액을 분석한 논문은 17편이었으며, 구체적으로는 위액의 pH (14편), volume (9편), total acidity (10편), free acidity (2편), pepsin (3편)을 확인하였다 (Table 6).

in vitro 연구 논문은 총 3편이 있었으며, 모두 RAW 264.7 cell line을 사용하였다. 분석 방법으로는 모든 논문에서 Cell viability와 NO Assay를 진행하였으며, 각각 1편의 논문에서 Western blot과 ELISA 분석법을 활용하여 바이오마커를 분석하였다(Table 7).

Table 7. Summary of animal experiment method

Ref.	Macroscopy (M)	Esophageal Function Assessment (EF)	Blood biomarker analysis (B)	Histological analysis (Hi)	Protein analysis (P)	Gene analysis (G)	Gastric juice (J)
13	EI: ↓			<H&E>	<Biochemical assay> MDA, MPO: ↓ GSH: ↑ <Western blot> NF- $\kappa$ B: ↓ I $\kappa$ B $\alpha$ : ↑		
14	EI: ↓				<Biochemical assay> GSH: ↑, MDA: ↓		pH: ↑ volume: ↓ acidity: ↓
15	EI: ↓						
16	EI: ↓				<Biochemical assay> CAT, GSH, SOD: ↑ MDA: ↓ hexose, sialic acid: ↑ histamine, collagen: ↓		volume: ↓ acidity, pepsin: ↓

17	EI: ↓ TM: ↑ HD: ↓		⟨H&E⟩	⟨Biochemical assay⟩ Collagen: ↓ GSH, SOD, CAT: ↑ MDA, MPO: ↓		
18	EI: ↓		⟨H&E⟩	⟨Biochemical assay⟩ TBARS, MPO: ↓  ⟨ELISA⟩ TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ : ↓		pH: -
19	EI: ↓					acidity, pepsin: ↓
20	EI: ↓  voluntary movement: ↑		ID: ↓	⟨Western blot⟩ Claudin-1: ↓ Claudin-3: ↓ Claudin-4: ↓	⟨mRNA level⟩ Claudin-1: ↓ Claudin-3: ↓ Claudin-4: ↓	
21	BW: - Feed intake: 0w= - 1w= ↓ 2w= ↓ 3w= -		⟨H&E⟩	⟨Biochemical assay⟩ Total SOD: - Cu/Zn SOD: 2w= ↓, 4w= - MDA: 2w= ↑, 4w= -  ⟨Western blot⟩ SOD: ↑, CAT, GPx: -		
22	EI: ↓		⟨H&E⟩	⟨ELISA⟩ IL-6, IL-1 $\beta$ : ↓, TNF- $\alpha$ : ↓ ↓ mucin: ↑	⟨mRNA level⟩ TNF- $\alpha$ , COX-2: ↓	pH: ↑ volume: ↓ acidity: ↓
23	EI: ↓			⟨Biochemical assay⟩ Collagen: ↓ Sialic acid: ↑ TBARS, GSH: ↓ CAT, SOD: ↓		pH: ↑ volume: ↓ total acidity: ↓
25	EI: ↓			⟨Biochemical assay⟩ MDA, MPO: ↓ GSH: ↑	⟨mRNA level⟩ CINC-2: ↓ ICAM-1: ↓ MCP-1: ↓	
26	BW: ↓ food intake: ↑		⟨IHC⟩ Substance P: ↓			
27	EI: ↓		⟨IHC⟩ EGF, TGF- $\beta$ 1: ↑			
28	EI: ↓			⟨Biochemical assay⟩ CAT, GSH, SOD: ↑ TBARS: ↓ histamine: ↓		pH: ↑ volume, acidity: ↓
29	EI: ↓			⟨Biochemical assay⟩ GSH, CAT, SOD: ↑ TBARS: ↓, PC: ↓  ⟨ELISA⟩ IL-1 $\beta$ , IL-2: ↓ IL-4, IL-6: ↓		pH: ↑ volume: ↓ total acidity: ↓ free acidity: ↓



12	EI: ↓				⟨Biochemical assay⟩ MDA, SH: ↓	volume: ↓ acidity: ↓
30	EI: ↓			⟨H&E⟩ ⟨IHC⟩ SP, CGRP: ↓ p-ERK1/2: ↓		pH: ↑
31	EI: - voluntary movement: ↑					
32	EI: ↓ BW, food intake: ↑			⟨H&E⟩	⟨ELISA⟩ TNF-α: ↓ IL-1β, IL-8: ↓	
31					⟨ELISA⟩ IL-1, IL-2: ↓ IL-6, IL-8: ↓ TNF-α: ↓	
35		LES: ↑				
34	EI: ↓				⟨Biochemical assay⟩ GSH, SOD, CAT: ↑ TBARS: ↓, PC: ↓	pH: ↑ volume: ↓ total acidity: ↓ free acidity: ↓
					⟨ELISA⟩ IL-1β, IL-6: ↓	
36	EI: ↓			⟨H&E⟩	⟨Western blot⟩ HO-1, Nrf2: ↑ p-p38: ↓, p-ERK1/2: ↓ p-IκBα: ↓, NF-κB: ↓ COX-2, iNOS: ↓ TNF-α, IL-6: ↓	pH: -
39	BW, food intake : ↑		ROS: ↓ TBARS: ↓	⟨H&E⟩	⟨Western blot⟩ p47phox, NOX4: ↓ TNF-α, p-JNK: ↓ Bcl-2: ↑ Keap1, c-Jun: ↓ Nrf2, SOD-1: ↑ GPx1/2: ↑ HO-1: ↑ Bax, Cytochrome c: ↓ Caspase 3: ↓	
38	EI: ↓ BW, food intake: ↓		ROS: ↓ TBARS: ↓	⟨H&E⟩	⟨Biochemical assay⟩ TBARS: ↓  ⟨Western blot⟩ NF-κBp65: ↓ TNF-α: ↓ Keap1: ↓ COX-2, iNOS: ↓ p-p38, p-JNK: ↓ p-ERK1/2: ↓ c-JUN: ↓ IL-6: - SOD, GPx-1/2: ↑ Nrf2, HO-1: ↑	

35	EI: ↓				<Biochemical assay> ROS: ↓  <Western blot> IκBa: ↑ p-IκBa: ↓ NF-κBp65: ↓ p-NF-κBp65: ↓ TNF-α, IL-1β: ↓ SOD, CAT: ↑ COX-2, iNOS: ↓ GPx-1/2: ↑	
40	EI: ↓		<H&E>		<ELISA> IL-1β, TNF-α: ↓  <Western blot> COX-2, IL-1β: ↓ TNF-α: ↓ p-IκBa: ↓ NF-κBp-p65: ↓ claudin-4: ↑ claudin-5: ↑	
43	EI: ↓	TER: ↑	<H&E>  <IHC> MMP3, MMP9: ↓ CD68, iNOS: ↓ p-38, p-p-38: ↓	<ELISA> IL-1β, IL-6: ↓ TNF-α: ↓ NOx: ↓ 3-NT, MDA: ↓ HO-1: ↑  <Western blot> p-38, p-p38: ↓ NF-κB65: ↓ IκBa: ↑ IL-1β, IL-6: ↓ TNF-α: ↓	<mRNA level> Occludin: ↑ ZO-1: ↑ IL-1β, IL-6: ↓ TNF-α: ↓	pH: ↓
41			<H&E> <TEM image> ID: ↓ QD: ↑ SM: ↓			
42	WE: ↓	TER: ↑	<H&E>	<Biochemical assay> MPO: ↓  <ELISA> KC: ↓		
44	EI: ↓		<H&E>	<Western blot> COX2: ↓ IL-1β, TNF-α: ↓ NF-κB, IκBa: ↓ claudin4: ↑ claudin5: ↑		pH: ↑





45	EI: ↓	ROS: ↓	<H&E> <PAS>	<Western blot> NOX4, Rac-1: ↓ p47phox: ↓ Nrf-2, HO-1: ↑ CAT: ↑ GPx-1/2: ↑ c-Jun, c-Fos: ↓ p-p38: ↓ p-JNK: ↓ p-ERK: ↓ NF-κBp65: ↓ p-IκBα: ↓ COX-2, iNOS: ↓ TNF-α, IL-1β: ↓ survivin: ↓ cytochrome c: ↓ caspase-3: ↓ Bax: ↓ Bcl-2: ↑		
46	EI: ↓		<H&E> <IHC> NF-κB, IKKβ: ↓ Occludin, ZO-1: ↑ <TEM> ID: ↓ QD: ↑	<Western blot> Occludin, ZO-1: ↑	pH: - pepsin: ↓	
48		LES: ↑				
47	EI: ↓			<ELISA> TNF-α: ↓ IL-1β, IL-6: ↓ MCP-1: ↓ PAI-1, MDA: ↓ PSA, GSH, SH: ↑ SOD, CAT: ↑ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : ↓ NADPH, GPx: ↑ Free Iron, Calcium: ↓ <Western blot> claudin-4: ↑, claudin-5: ↑	<mRNA level> TNF-α, IL-1β: ↓ IL-6, PAI-1: ↓	pH: ↑ volume: - acidity: -
49	BW ↑		<H&E> ID: ↓ QD: ↑ <IHC> TRPV1, PAR2: ↓ SP, CGRP: ↓ MCT: ↓	<ELISA> IL-1β, IL-6: ↓ TNF-α, SP: ↓ PAR2, CGRP: ↓	<mRNA level> IL-6, STAT3: ↓ TRPV: ↓	pH: ↑

\*BW; Body weight, TER; Transepithelial electrical resistance, WE; Weight of esophagus, EI; Esophagitis index, MCT; Mast cell tryptase, TM; Thickness of mucosa, HD; Hemorrhage depth, LES: Contraction lower esophageal sphincter, ROS; Reactive oxygen species, TBARS; Tiobarbituric acid-reactive substances, H&E;

Hematoxylin and Eosin, IHC; Immunohistochemistry, PAS: Periodic Acid-Schiff, TEM; Transmission electron microscopy, SM; Structurally altered mitochondria, ID; Intercellular space diameter, QD; Quantity of desmosomes, SP; Substance P, CGRP; calcitonin gene-related peptide, p-ERK: phosphorylated extracellular signal-regulated kinase, GSH; Glutathione, MPO; Myeloperoxidase, MDA; Malondialdehyde, SOD; Superoxide dismutase, SH; Sulfhydryl, TRPV1; transient receptor potential vanilloid type 1 PAR2; protease activated receptors-2 MCT; mast cell tryptase, IL; Interukin, TNF- $\alpha$ ; Tumor necrosis factor receptor, COX-2; cyclooxygenase-2, 3-NT; 3-nitrotyrosine, ZO-1; Zonula occludens-1, MMP; Matalloproteinases, iNOS; Inducible nitric oxide synthase, NO; Nitric oxide, HO-1; Heme oxygenase-1, CD68; Cluster of differentiation 68, Nrf2; Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, I $\kappa$ B $\alpha$ ; nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor alpha, NF- $\kappa$ B; nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, PAR2; protease activated receptors-2, PAI-1; plasminogen activator inhibitor-1, PSA; plasma-scavenging activity, NADPH; Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, GPx; Glutathione peroxidase, Bax; Bcl-2-associated X, Bcl-2; B-cell lymphoma 2, Rac-1; Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, NOX4; NADPH oxidase 4, keap1; Kelch-like ECH-associated protein 1, MCP; Monocyte chemotactic protein, STAT3; Signal transducer and activator of transcription 3, PC; Protein carbonyl, CINC; Cytokine-induced neutrophil chemoattractant, ICAM; Intercellular adhesion molecule, EGF; epidermal growth factor, TGF; Transforming growth factor.

Table 8. Summary of cell line experiment method

Ref.	Cell viability & morphology	NO production	Protein analysis (ELISA)	Protein analysis (Western blot)
40	• Cell viability: ↑ • Morphological transformation	• NO: ↓		
44	• Cell viability: ↑	• NO: ↓		• iNOS: ↓ • COX-2: ↓ • TNF- $\alpha$ : ↓ • p-NF- $\kappa$ B p-65: ↓ • p-I $\kappa$ B $\alpha$ : ↓
47	• Cell viability: ↑	• NO: ↓	• PGE <sub>2</sub> : ↓ • IL-1 $\beta$ : ↓ • COX-2: ↓ • iNOS: ↓	

\*NO; Nitric oxide, PGE<sub>2</sub>; Prostaglandin E<sub>2</sub>, IL; Interukin, TNF- $\alpha$ ; Tumor necrosis factor receptor, COX-2; cyclooxygenase-2, iNOS; Inducible nitric oxide synthase, p-NF- $\kappa$ B; phosphorylation levels of nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, p-I $\kappa$ B $\alpha$ ; phosphorylation levels of nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor alpha.

#### IV. 고찰

위식도역류질환은 위염과 더불어 꾸준히 환자가 증가하고 있고 특히 최근 환자 수가 지속적으로 증가하고 있는 질환이다<sup>5)</sup>. 치료에는 양성자펌프억제제, 칼륨 경쟁

적 위산분비억제제, 히스타민-2 수용체길항제 등의 약물치료 방법이 사용되고 있으나 장기 사용시 장관 감염의 증가, *Clostridium difficile* 감염 위험의 증가 등 위험이 보고되고 있고, 위식도역류질환의 재발, 약물치료의 효과가 없어 수술을 고려하는 등 기존 약물만으로

치료에 어려움을 겪는 경우가 보고되고 있어 이에 대한 대안으로 천연물을 활용한 연구도 시도되고 있다<sup>50,51</sup>. 한의학계에서는 임상에서 위식도역류질환 치료에 다양한 처방이 지속적으로 활용되고 있으며, 이를 기반으로 한 한약제제 개발 등 연구도 증가하고 있는 추세이다<sup>52,53</sup>. 그 결과 일부 연구에서는 기존 약물치료제와 한약 제제를 병용투여하여 시너지 효과를 확인한 연구도 보고된 바 있다<sup>54</sup>. 하지만 주로 임상 연구에 치중되고 있어 임상에서의 유효성에 대한 실험적 근거가 부족한 상황이다<sup>52</sup>. 따라서 본 연구에서는 위식도역류질환에 대한 천연물 제제 및 유래 성분의 효능을 평가하기 위해 PubMed의 비임상 실험 연구에서 사용된 실험모델, 실험 방법, 결과를 종합, 분석하였으며, 이를 통해 임상에서 위식도역류질환 치료에 사용되는 천연물 제제의 실험적 근거 확보를 위한 연구 방법을 제시하고자 하였다.

조사 결과, 천연물 제제와 그 유래 성분을 이용한 위식도역류질환 문헌은 37편을 확인할 수 있었다. 37편의 문헌 모두 실험동물을 이용한 실험이었으며, 그 중 세포를 활용한 실험을 동시에 진행한 논문이 3편 있어 주로 세포보다는 동물 기반의 실험이 주를 이뤘다. 동물을 활용한 실험 중 34편의 논문이 in vivo 실험을 진행하였고, 2편의 논문은 ex vivo 실험을 진행했다. 실험동물의 종류는 Spargue-Dawley (SD) rat이 가장 많이 사용되었고 다음으로 Wistar rat이 많이 활용되었다. 실험에 사용된 rat의 주령 및 체중은 7주령(약 180-220 g)이 가장 많이 사용되었으며, 다음으로 6주령(약 150-180 g)이 사용되었다. 실험동물의 성별은 수컷이 주로 사용되었다.

in vivo 실험에서 위식도역류질환을 유발하는 방법으로는 수술을 통해 전위와 분문 사이의 limiting ridge (=transitional junction)와 유문부를 통제하는 방식이 주로 사용되었으며, 유발 기간에 따라 크게 급성 모델과 만성 모델로 구분할 수 있었다. 급성 모델의 실험방법은 전위와 분문 사이의 limiting ridge와 유문부(pylorus)를 봉합실(4-0)로 각각 결찰하여 위액의 유실을 막아 단기간에 위식도역류증을 유발하는 모델로 결찰 후 4-6시간 후 식도의 손상이 유발되어 약물의 단기간의 예방 및 치료 효과를 확인하는데 주로 사용되었다<sup>55</sup>. 만성 모델은 1주 이상 장기간의 위식도역류 유발을 통해 장기간의 효능평가를 하는 방법으로 급성모델과 전위부 결찰은 동일하나 유문부는 결찰하지 않고 18F-Nelaton catheter를 끼워 유문부를 좁게하여 위액

을 소량만 통과시켜 주로 2주간 위식도역류질환을 유발하여 효능 평가를 진행하였다<sup>56</sup>. 선정된 in vivo 논문 중 급성 모델이 25편으로 높은 비중을 차지하였으며, 만성 모델은 8편이 확인되었다. 급성 모델 중에서는 수술 방법이 아닌 방사선 조사를 통해 위식도역류질환을 유발하는 모델도 확인할 수 있었다<sup>26,27</sup>.

실험에서 주로 활용된 평가방법으로 육안적 관찰(식도 병변부위와 무게 분석), 식도기능평가, 혈액 바이오마커 분석(ROS, TBARS), 조직학적 분석(H&E, IHC), 단백질 분석(항염증, 항산화, 점액 관련 마커), 유전자 분석(항염증, 항산화, 식도 조직 tight junction 유지 관련 유전자)과 위액 측정(위액량, 위액 pH, 산도) 등으로 나눌 수 있었다.

육안적 관찰은 동물실험에서 가장 많이 활용된 평가 방법으로 수술로 유도된 식도의 직접적인 병변 부위를 확인하는 방법이 주로 사용되었다. 천연물로 효능평가를 진행한 대부분의 논문에서 병변 부위 면적이 유발 대조군 대비 감소하였다. 하지만 병변부위의 단순 면적 비교가 주로 사용되었으며, 억제율(inhibition rate)은 지표로 많이 활용되고 있지 않아 평가시 억제율을 추가할 필요가 있었다. 이외에 식도의 무게와 체중의 변화가 평가 지표로 사용되었다. 식도염이 유발되면 염증으로 식도의 무게가 증가하는데 천연물 섭취군은 대조군 대비 무게가 감소하는 결과가 나타났다. 조직 및 생체의 무게 변화를 확인한 문헌도 5편에 달하여 무게의 변화도 평가 지표로 사용할 수 있을 것으로 판단된다.

식도의 기능을 평가한 논문에서는 하부 식도 조임근의 수축력, 식도의 경상피 전기 저항을 측정하는 방법이 사용되었다. 하부식도조임근의 수축력 저하는 위식도역류질환의 주요 원인 중 하나로 보고되어 있는데, 실험동물에서 식도를 적출하여 하부식도조임근의 수축력을 측정함으로써 이에 대한 물질의 효과를 확인할 수 있는 방법이다<sup>35,48</sup>. 전체 논문 중 사용 빈도는 적은 편이지만 직접적인 원인 중 하나를 확인할 수 있다는 점에서 위식도역류질환의 스크리닝 및 기전 연구에 활용 가능한 방법으로 판단된다. TER은 식도를 포함한 장점막상피 세포의 점착 상태(tight junction)를 평가하는 것으로 전위가 세포사이를 통과할 때 점착상태가 양호할수록 저항이 커져 전기저항이 높게 나타나므로 식도점막의 투과성(permeability)을 평가하는데 사용된다. 천연물을 처리시 식도염 유발 대조군에 비해 전기저항이 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 이를 통해 천연물이 위

식도상피의 tight junction에 미치는 영향을 평가하는 방법으로 사용될 수 있을 것으로 판단된다.

혈액 바이오마커 분석은 사용빈도가 낮았으며 ROS, TBARS 등 산화적 손상과 관련된 마커를 측정하였다. 다수의 논문에서는 손상에 의해 직접적으로 영향 받는 조직에서 산화적 손상 관련 마커를 확인하고 있어 사용 빈도가 낮은 것으로 파악되었다.

조직학적 분석에서는 H&E 염색법이 주로 사용되었으며, 일부 논문에서 면역조직화학염색법(IHC)을 이용하여 조직 중 마커 단백질 분석을 진행하거나 점액세포를 확인하기 위해 PAS 염색을 진행하기도 했다<sup>45)</sup>.

단백질 분석은 대부분의 연구에서 사용되었으며 주로 항염증, 항산화 관련 바이오마커를 확인하였다. 단백질 분석에는 western blot, ELISA, 생화학적 분석방법이 유사한 비율로 사용되었다. Western blot을 이용한 연구에서는 항염증과 항산화 관련 마커를 주로 분석하였고 항염증 관련 마커로는 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , COX-2 등이 주로 사용되었으며, 항산화 관련 마커로는 GPx1-2, SOD, HO-1 등이 주로 사용되었다. ELISA를 이용한 연구에서는 TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  등 항염증 관련 마커를 주로 평가하였다. 생화학적 분석방법은 GSH, SOD, CAT, GPx, MDA, SH 등 산화적 손상 및 항산화 관련 마커를 분석하는데 주로 사용되었다.

유전자 분석은 6건의 연구에서만 사용되어 사용빈도가 낮게 나타났다. 주로 확인한 mRNA는 TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  등 항염증과 관련된 것이었으며, 이외에 식도상피의 tight junction과 관계되는 Occludin, ZO-1의 발현을 확인하였다<sup>43,46)</sup>. 유전자 분석을 진행한 연구는 주로 최근 게재된 연구에서 수행되었으며 단백질 분석 결과와의 비교를 위해 진행된 것으로 판단된다.

위액 분석은 절반가량의 연구에서 사용되었으며 주로 pH를 측정하였고, 부가적으로 total acidity, free acidity와 위액량을 측정하였다. 위식도역류질환 치료제가 위액의 산도를 낮추는 것을 주요 기전으로 하고 있어 천연물의 기전 연구에 위액 분석도 필요한 요소로 확인되었다.

논문에서 사용된 천연물제제 및 유래 성분 중 천연물제제를 사용한 논문은 22편이었으며 그 중 단일 제제가 12편에서 사용되어 큰 비중을 차지하였고, 10편은 복합물을 이용하였다. 주로 사용된 소재는 甘草, 半夏, 生薑(乾薑), 人蔘, 黃連 등이었으며, 甘草의 경우 국내 연구 문헌을 대상으로 조사한 선행 연구에서도 가장 많은 사

용 빈도를 나타내어 위식도역류질환에 사용빈도가 높은 한약재임을 알 수 있었다<sup>13)</sup>. 2번째로 많이 사용된 半夏는 한의학에서 위식도역류질환에 다빈도로 사용되는 처방인 반하사심탕의 주약으로 활용되고 있으며, 중의학에서 위식도역류질환에 다빈도로 사용되는 한약재로 보고되어 본 연구에서도 사용빈도가 높게 나타났다<sup>56)</sup>.

단일 제제의 경우 제제 개발이 목적이거나 임상에서 소화기계 질환에 다빈도로 사용된 소재가 주로 평가된 것으로 확인되었다. 복합물의 경우 과민성장증후군(irritable bowel syndrome), 기능성 소화불량(functional dyspepsia) 등에 사용되는 STW-5(iberogast), 소화기계 질환에 다용되는 한약 처방인 육군자탕(六君子湯), 반하사심탕(半夏瀉心湯), 중의학에서 사용되는 화위강역탕(和胃降逆湯) 등 전통적으로 위식도역류질환 및 소화기계 질환에 사용되어 온 처방 및 제제가 실험에 사용되었다<sup>57)</sup>. 천연물 유래 성분의 경우 총 7가지의 성분이 실험에 사용되었으며, 누리장나무의 잎인 취오동(臭梧桐)에서 분리한 apigenin 배당체, 홍차나 사과 껍질 등 다양한 천연물에 함유되어 있는 rutin, 콩과 식물에 풍부한 daidzein, 토마토에 풍부한 lycopene, 여지에서 분리한 oligonol 및 다양한 천연물에 함유된 플라보노이드인 isorhamnetin 등의 성분이 사용되어 위식도역류질환에 효과를 나타내었다.

in vivo 연구에서 양성대조군을 사용한 논문은 22편이었으며 사용된 양성대조군으로 양성자펌프억제제(PPI)인 omeprazole (10편), pantoprazole (4편)이 가장 많이 사용되었으며, 강한 항산화 물질인  $\alpha$ -tocopherol이 4편, 히스타민-2 수용체길항제인 ranitidine이 3편에서 사용되어 임상에서 가장 많이 활용되는 PPI 제제가 주로 활용된 것을 확인할 수 있었다.

본 연구 결과를 요약하면, 위식도역류질환 비임상 연구에서 rat을 이용하여 전위와 분문 사이의 limiting ridge와 유문부를 각각 결찰하는 수술 기반 급성 모델이 사용되고 있었으며, PPI제제를 양성대조약물로 사용하는 것을 확인할 수 있었다. 희생 후 병변 부위 면적, 위액의 pH, 산도, 양을 측정하였으며 병변 조직을 이용하여 항염증 및 항산화와 관련된 바이오마커를 주로 확인하는 것을 알 수 있었다. 주로 연구된 한약재는 감초, 반하, 생강, 인삼, 황련으로 확인되었다. 본 연구는 국외 GERD 천연물 비임상 연구 현황을 자세히 분석함으로써 이와 관련된 연구를 수행할 연구자의 시행착오를 최소화할 수 있다는 점에서 강점을 가지며, 향후 GERD

에 효과적인 천연물의 연구시 참고자료로 활용될 수 있다. 다만 천연물의 GERD 임상 연구에 대해서는 다루지 않아 천연물 GERD 임상 현황에 대해서는 확인하기 어려운 한계가 있다. 이 한계점을 보완하기 위한 후속 연구가 필요하다.

## V. 결론

지금까지 PubMed에 게재된 GERD 관련 논문 중 천연물제제와 유래 성분을 사용한 비임상 논문을 정리하고 분석하여 GERD 연구에 사용되는 동물 모델과 기전 분석에 도움이 될 기초 자료를 마련하기 위해 본 연구를 수행하였다.

1. 7주령 수컷 SD rat을 이용해 전위부와 유문부를 통제하는 수술로 GERD를 유발한 in vivo 실험이 평가에 사용되었으며, 수술 당일 유발 후 희생하는 급성 유도 모델이 주로 사용되었다. 장기간 효능 관찰을 위해 수술로 GERD를 유발하고 2주 가량 천연물을 투여 후 희생하는 만성모델도 사용되었다.
2. 세포 실험의 사용빈도는 낮았으며, RAW 264.7 cell line에 LPS를 처리하여 항산화, 항염증을 평가하였다.
3. 연구에서 단일 소재로는 감초, 반하, 인삼, 생강, 황련이 주로 사용되었고, 복합물로는 STW-5(iberogast), 육군자탕(六君子湯), 반하사심탕(半夏瀉心湯), 화위강역탕(和胃降逆湯) 등이 사용되었다.
4. 실험결과 분석 방법으로 육안적 관찰, 식도 기능 평가, 조직학적 분석, 혈액 바이오마커 분석, 단백질 분석, 유전자 분석, 위액량 분석 등이 사용되었으며 각각 아래와 같은 평가 지표가 사용되었다.
  - 1) 육안적 관찰 : 병변부위 분석, 체중 및 조직 무게 변화
  - 2) 식도 기능 평가 : 하부 식도 조임근의 수축력, 식도 상피 전기 저항 측정
  - 3) 혈액학적 분석 : ROS, TBARS 등 산화적 손상 관련 마커 확인
  - 4) 조직학적 분석 : H&E, IHC, PAS 염색 - 병변부위 조직학적 분석 및 기전 규명
  - 5) 단백질 분석 : 항산화 - GPx, COX-2, SOD, CAT 등  
항염증 - TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  등  
Western blot, ELISA, 생화학 분석 등을 통해 확인
  - 6) 유전자 분석 : TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, Occludin,

ZO-1 등의 유전자 발현 분석

- 7) 위액 분석 : pH, 위액량, 산도 측정
5. 양성대조약물로 양성자펌프억제제인 omeprazole, pantoprazole이 주로 사용되었다.

본 연구를 통해 위식도역류질환 모델에서 한약제 및 천연물의 효능을 평가한 비임상 연구의 대강을 확인할 수 있었다. 이를 기반으로 임상에서 유효한 효과가 있는 한약 및 처방의 기전 연구, 새로운 한약제제 연구 개발 등 위식도역류질환에 대한 비임상 연구가 활성화 될 것으로 기대한다.

## 감사의 글(acknowledgements)

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건 의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임(과제고유번호: HF22C0082).

## References

1. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(1):27-56.
2. Chang C-S, Poon S-K, Lien H-C, Chen G-H. The incidence of reflux esophagitis among the Chinese. *AM J Gastroenterol*. (Springer Nature) 1997;92(4).
3. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease. a systematic review. *Gut*. 2005;54(5): 710-7.
4. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms. a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430-40.
5. Health Insurance Review & Assessment Service. Healthcare Bigdata Hub. 2015 [cited 2023 Oct 13]. Available from. URL. [http:// opendata.hira.or.kr/](http://opendata.hira.or.kr/)
6. Jung H-K, Tae CH, Song KH, Kang SJ, Park JK, Gong EJ, et al. 2020 Seoul consensus on the

- Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *J. Korean Med. sci.* 2022;97(2): 70-92.
7. Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, Lau J, Numans ME. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H<sub>2</sub>-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(5):CD002095.
  8. Jung YJ, Kim YJ, Hong SH. A Study Trend for the Effects of Banxia-xixin-tang Decoction (Banhasasim-tang) on Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) in Chinese and Korean Databases over the Last Ten Years. *The Journal of Internal Korean Medicine.* 2020;41(3):362-413.
  9. Kim YH, Kim SY, Hwang MW. A Case Study of Taeumin Patient with Gastro-oesophageal reflux disease (GERD) who Treated Successfully with Yeoldahanso-tang (Reduohanshao-tang). *Journal of Sasang Constitutional Medicine.* 2011;23(1): 132-8.
  10. Ha NY, Han GJ, Kim DJ, Ko SJ, Park JW, Kim JS. Case Series of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease Treated with Lijin-tang-gamibang. *The Journal of Internal Korean Medicine.* 2017;38(6):1085-95.
  11. Kim BJ, Hong JW, Hwang MW, Chae H, Kwon YK. Systemic Analysis for Research Strategy Establishment of Gastrointestinal Disease with Oriental Medicine in Korea. *Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine.* 2009;23(6):1273-81.
  12. Zamora Z, Molina V, Mas R, Ravelo Y, Perez Y, Oyarzabal A. Protective effects of D-002 on experimentally induced gastroesophageal reflux in rats. *World J Gastroenterol.* 2014;20(8):2085-90.
  13. Na HS. Domestic Research on Traditional Korean Medicine for Gastroesophageal Reflux Disease. *J. Korean Med. Sci.* 2023;44(2):70-105.
  14. Oh TY, Lee JS, Ahn BO, Cho H, Kim WB, Kim YB, et al. Oxidative stress is more important than acid in the pathogenesis of reflux oesophagitis in rats. *Gut.* 2001;49(3):364-71.
  15. Min YS, Yim SH, Bai KL, Choi HJ, Jeong JH, Song HJ, et al. The effects of apigenin-7-O-beta-D-glucuronopyranoside on reflux oesophagitis and gastritis in rats. *Auton Autacoid Pharmacol.* 2005;25(3):85-91.
  16. Kim JM, Choi SM, Kim DH, Oh TY, Ahn BO, Kwon JW, et al. Combined use of omeprazole and a novel antioxidative cytoprotectant for the treatment of peptic ulcer. Facilitation of ulcer healing in experimental animals. *Arzneimittelforschung.* 2005;55(7):387-93.
  17. Rao CV, Vijayakumar M. Effect of quercetin, flavonoids and alpha-tocopherol, an antioxidant vitamin, on experimental reflux oesophagitis in rats. *Eur J Pharmacol.* 2008;589(1-3):233-8.
  18. Ku SK, Seo BI, Park JH, Park GY, Seo YB, Kim JS, et al. Effect of Lonicerae Flos extracts on reflux esophagitis with antioxidant activity. *World J Gastroenterol.* 2009;15(38):4799-805.
  19. Abdel-Aziz H, Zaki HF, Neuhuber W, Kelber O, Weiser D, Khayyal MT. Effect of an herbal preparation, STW 5, in an acute model of reflux oesophagitis in rats. *J Pharmacol Sci.* 2010; 113(2):134-42.
  20. Mahattanadul S, Ridditid W, Nima S, Phdoongsombut N, Ratanasuwon P, Kasiwong S. Effects of Morinda citrifolia aqueous fruit extract and its biomarker scopoletin on reflux esophagitis and gastric ulcer in rats. *J Ethnopharmacol.* 2011;134(2):243-50.
  21. Miwa H, Koseki J, Oshima T, Kondo T, Tomita T, Watari J, et al. a traditional Japanese medicine, may relieve abdominal symptoms in rats with experimental esophagitis by improving the barrier function of epithelial cells in esophageal mucosa. *J Gastroenterol.* 2010;45(5): 478-87.
  22. Aiyer HS, Li Y, Liu QH, Reuter N, Martin RC. Dietary freeze-dried black raspberry's effect on cellular antioxidant status during reflux-induced esophagitis in rats. *Nutrition.* 2011;27(2):182-7.

23. Ku SK, Kim JS, Seo YB, Kim YU, Hwang SL, Lee YC, et al. Effect of *Curculigo orchioides* on reflux esophagitis by suppressing proinflammatory cytokines. *Am J Chin Med.* 2012;40(6):1241-55.
24. Renu N, Kaithwas G, Ramteke PW, Saraf SA. Effect of *Linum usitatissimum* (linseed/flaxseed) fixed oil on experimental esophagitis in albino rats. *Acta Gastroenterol Belg.* 2012;75(3):331-5.
25. Singh P, Singh N, Sengupta S, Palit G. Ameliorative effects of *Panax quinquefolium* on experimentally induced reflux oesophagitis in rats. *Indian J Med Res.* 2012;135(3):407-13.
26. Wang Z, Shen L, Li X, Shu X, Shan B, Zhang L, et al. Pain-relieving effect of a compound isolated from white peony root oral liquid on acute radiation-induced esophagitis. *Mol Med Rep.* 2013;7(6):1950-4.
27. Shen L, Li X, Shan B, Zhang L, Gong Y, Dong Z, et al. Therapeutic effect of compound of White Peony Root Oral Liquids on radiation-induced esophageal toxicity via the expression of EGF and TGF- $\beta$ 1. *Biomed Rep.* 2013;1(2):308-14.
28. Arya E, Saha S, Saraf SA, Kaithwas G. Effect of *Perilla frutescens* fixed oil on experimental esophagitis in albino Wistar rats. *Biomed Res Int.* 2013;2013:981372.
29. Kumar S, Singh M, Rawat JK, Gautam S, Saraf SA, Kaithwas G. Effect of rutin against gastric esophageal reflux in experimental animals. *Toxicol Mech Methods.* 2014;24(9):666-71.
30. Liang B, Liu ZH, Wei HT, Zhang Z, Shi GN. Protection effect of *Xuanfudaizhetang* on reflux esophagitis in rats. *Asian Pac J Trop Med.* 2014;7(4):267-70.
31. Kondo T, Oshima T, Koseki J, Hattori T, Kase Y, Tomita T, et al. Effect of rikkunshito on the expression of substance P and CGRP in dorsal root ganglion neurons and voluntary movement in rats with experimental reflux esophagitis. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(7):913-21.
32. Lu JZ, Wang C, Yang MH, Zhao H, Liu Y, Cao XT. Effect of modified *Zhuye Shigao* Decoction and its components on preventing radiation esophagitis of rats. *Chin J Integr Med.* 2014;20(6):462-7.
33. Lu J, Wang C, Cao X, Yang M, Zhao H, Liu Y. Effect of *Zhuyeshigao* granule on tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukins serum protein levels in rats with radiation esophagitis. *J Tradit Chin Med.* 2014;34(3):338-41.
34. Giri AK, Rawat JK, Singh M, Gautam S, Kaithwas G. Effect of lycopene against gastroesophageal reflux disease in experimental animals. *BMC Complement Altern Med.* 2015;15:110.
35. Tsai CC, Chang LC, Huang SC, Tey SL, Hsu WL, Su YT, et al. *Salvia miltiorrhiza* Induces Tonic Contraction of the Lower Esophageal Sphincter in Rats via Activation of Extracellular Ca<sup>2+</sup> Influx. *Molecules.* 2015;20(8):14504-21.
36. Kwon OJ, Choo BK, Lee JY, Kim MY, Shin SH, Seo BI, et al. Protective effect of *Rhei Rhizoma* on reflux esophagitis in rats via Nrf2-mediated inhibition of NF- $\kappa$ B signaling pathway. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16:7.
37. Roh SS, Shin MR, Shin SH, Lee JY, Song YO, Woo M., et al. Low-Molecular-Weight Oligonol, a Polyphenol Derived from Lychee Fruit, Attenuates Experimental Reflux Esophagitis and HCl/Ethanol-Induced Gastric Ulcer. *J Med Food.* 2017;20(12):1214-21.
38. Shin MR, Seo BI, Son CG, Roh SS, An HJ. *Banhasasim-Tang* Treatment Reduces the Severity of Esophageal Mucosal Ulcer on Chronic Acid Reflux Esophagitis in Rats. *Biomed Res Int.* 2017;2017:7157212.
39. Shin MR, An HJ, Seo BI, Roh SS. Anti-apoptotic effect of *banhasasim-tang* on chronic acid reflux esophagitis. *World J Gastroenterol.* 2017;23(25):4644-53.
40. Nam HH, Nan Li, Choo BK. *Dichloromethane* Extracts of *Geranium Koreanum* Kom. Alleviates Esophagus Damage in Acute Reflux Esophagitis-Induced Rats by Anti-Inflammatory Activities.

- Molecular science. 2018;19(11):3622.
41. Jia BY, Xie CE, Wang ZB, Pei WJ, Li XH, Shi L, et al. The effect of Heweijiangni-decoction on esophageal morphology in a rat model of OVA-induced visceral hypersensitivity followed by acid exposure. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2019;65(5):73-8.
  42. Nicolau LAD, Batista-Lima FJ, Santana APM, Sales T, Carmo-Neto JP, Freitas GB, et al. Cashew gum, a biopolymer, topically protects oesophageal mucosa in non erosive reflux disease. A promising translational study. *Carbohydr Polym*. 2019;226:115205.
  43. Liu G, Jiang C, Li D, Yao L, Lin Y, Wang B, et al. Isorhamnetin alleviates esophageal mucosal injury in a chronic model of reflux esophagitis. *Eur J Pharmacol*. 2019;864:172720.
  44. Nan L, Nam HH, Park BY, Kim BT, Choo BK. Ameliorative effects of Magnolia sieboldii buds hexane extract on experimental reflux esophagitis. *Phytother Res*. 2020;34(9):2385-96.
  45. Kim SH, Shin MR, Lee AR, Seo BI, Park HJ, Roh SS. Improvement of Inflammation through Antioxidant Pathway of Gardeniae Fructus 50% EtOH Extract (GE) from Acute Reflux Esophagitis Rats. *Biomed Res Int*. 2020;2020:4826176.
  46. Yin XL, Zhong L, Lin CY, Shi XS, Zhang J, Chen ZY, et al. Tojapride Reverses Esophageal Epithelial Inflammatory Responses on Reflux Esophagitis Model Rats. *Chin J Integr Med*. 2021;27(8):604-12.
  47. Deng T, Zhang N, Liu Y, Li J. Daidzein ameliorates experimental acute reflux esophagitis in rats via regulation of cytokines. *Pharmazie*. 2021;76(2):84-91.
  48. Tey SL, Li CY, Lin LW, Chang LC, Chen YL, Chang FR, et al. Arecae pericarpium extract induces porcine lower-esophageal-sphincter contraction via muscarinic receptors. *BMC Complement Med Ther*. 2021;21(1):275.
  49. Cheng Y, Kou F, Zhang X, Dai Y, Shi L, Xie C, et al. Network Pharmacology Analysis of Hewei Jiangni Granule for Gastroesophageal Reflux Disease and Experimental Verification of Its Anti-Neurogenic Inflammation Mechanism. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:1349-63.
  50. Lee YC. Management of refractory GERD. *The Korean Journal of Medicine*. 2010;78(3):301-8.
  51. Jung H-K, Tae CH, Song KH, Kang SJ, Park JK, Gong EJ, et al. 2020 Seoul consensus on the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2021;27(4):453.
  52. Han GJ, Leem JT, Kim JS, Lee JH. An analysis of the existing Guidelines and Clinical Trials for the Development of the Guidelines of Clinical Trials with Herbal Medicinal Products for Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *J. Int. Korean Med*. 2016;37(1):90-108
  53. Park K, Kwak MA, Kim DJ, Byun JS. Protective effects of Yijin-tang-gamibang Aqueous Extracts on Reflux Esophagitis Mediated by Antioxidant Defense Systems. *Kor J Ori Med Physiol Pathol*. 2010;24(3):416-25.
  54. Zhang Q, Tan X-P, Wang W-Z. Clinical effects of dalitong granule combined proton pump inhibitors on gastroesophageal reflux disease. *Zhongguo Zhong xi yi jie he za zhi Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi= Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*. 2012;32(4):464-7.
  55. Nakamura K, OZAWA Y, FURUTA Y, MIYAZAKI H. Effects of sodium polyacrylate (PANa) on acute esophagitis by gastric juice in rats. *The Japanese Journal of Pharmacology*. 1982;32(3):445-56.
  56. Omura N, Kashiwagi H, Chen G, Suzuki Y, Yano F, Aoki T. Establishment of surgically induced chronic acid reflux esophagitis in rats. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34(10):948-53.
  57. Jang HY, Kim YK, Jeong SY, Kim DH, Kim KO, Lee YS. Trends in Clinical Research on Herbal Medicine Based on Pinellia Ternata for



Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease.  
Korean J. Intern., Med. 2020;41(6):1119-40.  
58. Choi GY, Sun SH, Kim BW, Lee SJ, Oh HS, Han IS, et al. Review on syndrome Differentiation and

Herbal Medicine of Reflex Esophagitis Focusing on  
Chinese Journals. Korean J. Intern., Med. 2011;  
32(1):75-86.