

## 牡丹皮地黃湯이 胃粘膜損傷에 미치는 影響

이지영\* · 박성식\*

### Abstract

### Effects of Mokdanpijihwang-tang on gastric mucosal damage in mice

Lee Ji-young · Park Seong-sik

Department of Sasang Constitution Medicine, College of Orient Medicine, Dongguk University.

#### 1. Back ground and purpose

An experimental study has done to examine the effect of defense and cure gastric mucosal damage of Mokdanpijihwang-tang.

#### 2. Methods

Mice had intragastric injected with MJ extract before indomethacin treatment which induces hemorrhage infarct and erosion artificially. Degree of lipid peroxidation, general morphology, change of mucous cell, the distribution of PNA, ICAM and distribution of apoptotic cell were objected.

(Abbreviation) MJ : Mokdanpijihwang-tang, PNA : Peanut Agglutinin, ICAM : Intercellular Adhesion Molecule

#### 3. Results

1) The degree of lipid peroxidation in INDO-group had increased conspicuously than control group. But the degree of lipid peroxidation in MJ-group had decreased than INDO-group and these decline had probability.

2) After indomethacin treatment, hemorrhage infarct and erosion had increased in stomach body. But in MJ-group, the configuration is normal, except the group intragastric injected with MJ extract at hour 24 before indomethacin treatment.

3) Surface mucous cell and neck mucous had disappeared in INDO-group. But in MJ-group normal distribution had shown like control group except the group intragastric injected with MJ extract at hour 24 before indomethacin treatment.

4) PNA positive reaction had not shown in INDO-group. But medium PNA positive reaction had shown in MJ-group.

5) ICAM positive reacted cell had shown in INDO-group. The decrease of ICAM positive cell were shown than INDO-group.

6) A number of apoptotic cell was distributed in hemorrhagic erosion. A few number of apoptotic cell was distributed in MJ-group except some surface mucous.

#### 4. Conclusion

These results suggest that MJ has an effect on cure of gastric mucosal damage.

Key words : Mokdanpijihwang-tang, Gastric mucosal damage, Lipid peroxidation, Mucos cell, PNA, ICAM

\* 동국대학교 한의과대학 사상체질과

교신처 : 이지영 주소) 서울 중랑구 면목2동 182-4 신성광한의원 전화) 439-8525 팩스) 439-8524 E-mail) mueuimun@hanmail.net

## 1. 緒論

四象醫學은 人體의 自律的 調節能力을 重視하면서 陰陽升降의 緩速으로 病症을 說明하고 保命之主를 維持하는 것을 治療의 目標로 한다.<sup>1)</sup>

少陽人의 保命之主는 陰清之氣이며, 表證은 陰氣의 有餘不足에 따라 少陽傷風과 亡陰證으로 裏證은 胸膈熱證의 過亢과 이로 인한 陰虛惡熱證으로 區分할 수 있다.<sup>2)</sup>

牡丹皮地黃湯은 『東醫壽世保元』<sup>3)</sup>에 記載된 荊防地黃湯에 牡丹皮를 가한 것으로, 朴<sup>4)</sup>, 元<sup>5)</sup>, 廉<sup>6)</sup> 등은 牡丹皮地黃湯이라 稱하였고, 李<sup>7)</sup>, 『朝醫學』<sup>8)</sup> 등에서는 牡丹地黃湯이라고도 名하였다. 少陽人 食滯痞滿에 應用되며<sup>4,5,7)</sup> 臨床에서 痞氣, 倒飽, 不思飲食, 氣脹, 食脹 등의 胃腸疾患에 多用된다.<sup>5,6,9)</sup>

最近에 消化器疾患에 대한 實驗的 研究로는 參朮健脾湯<sup>10)</sup>, 三黃枳朮丸<sup>11)</sup>, 平陳健脾湯<sup>12)</sup>, 加味歸脾湯<sup>13)</sup>, 丹參飲<sup>14)</sup>, 手拈散<sup>15)</sup>, 桂枝加龍骨牡蠣湯<sup>16)</sup>, 滋陰健脾湯<sup>17)</sup>, 清熱解鬱湯<sup>18)</sup>, 六鬱湯<sup>19)</sup>, 增味二陳湯<sup>20)</sup>, 補血安神湯<sup>21)</sup>, 越鞠丸<sup>22)</sup>, 大建中湯<sup>23)</sup>, 半夏枳朮丸<sup>24)</sup>, 獨活地黃湯<sup>25)</sup>, 太陰調胃湯<sup>26)</sup>, 桃花湯<sup>27)</sup>, 寶豆甘草末<sup>28)</sup>, 雙金湯<sup>29)</sup>에 關한 研究 등이 있다.

荊防地黃湯에 대한 研究에는 免役反應에 關한 研究<sup>30)</sup>, 一般의 效能에 關한 研究<sup>31)</sup>, 甲狀腺機能 亢進證에 關한 研究<sup>32)</sup>, 抗 스트레스 효과에 關한 研究<sup>33)</sup>, 學習과 記憶에 미치는 影響에 關한 研究<sup>34,35)</sup> 등이 있으나, 牡丹皮地黃湯의 胃腸疾患에 關한 研究은 없었다.

이에 著者는 動物實驗을 통해 過酸化脂質 含量變化, 一般의 胃組織內 形態變化, 胃粘液分泌細胞의 分布變化, 複合糖質의 分布變化, ICAM (intercellular adhesion molecule) 分布變化, Apoptotic 細胞(消滅되어 가는 細胞)의 分布變化 觀察을 통해, 牡丹皮地黃湯의 胃粘膜 損傷 回復에 關하여 實驗한 결과 有意性 있는 結果를 얻었기에 이에 報告하는 바이다.

## II. 實驗 材料 및 方法

### 1. 實驗動物

胎齡 4週된 ICR系 숫컷 생쥐(大韓實驗動物센터)를 無菌飼育裝置內에서 2週日동안 適應시킨 후 體

重 30g된 생쥐를 選別하여 使用하였다. 生理食鹽水를 皮下注射한 對照群, indomethacin을 注射한 indomethacin 處理群(INDO群), 牡丹皮地黃湯 抽出液 投與後 indomethacin 注射群(MJ群)로 나누었으며, MJ群은 다시 indomethacin 注射 前 24, 48 및 72시간으로 細分시켰다. 胃組織內 過酸化脂質 含量變化를 조사하기 위해서 各 群에 별도로 7마리씩 배정하여 실시하였다.

### 2. Indomethacin의 製造와 注射

急性 胃粘膜損傷(ulcer)을 유도하기 위해 indomethacin(Sigma, USA)을 사용하였다. 注射液은 750mg의 Indomethacin을 0.9% NaCl이 포함된 0.2M NaOH - 80% Ethyl alcohol 溶液 100ml에 녹여 제조한 후 INDO群과 MJ群에 3.3ml/kg(indomethacin 25mg/kg) 量으로 오른쪽 腹部에 皮下注射하였다.

### 3. 牡丹皮地黃湯 抽出液의 製造와 投與

牡丹皮地黃湯(MJ) 1貼을 증류수 500ml에 넣고 2시간 동안 煎湯한 後 여과하였다. 그 여액을 rotary evaporator를 이용하여 100ml 減壓濃縮하였다. MJ群에 MJ 抽出液을 急性 胃粘膜損傷誘發 24, 48 및 72시간 전에 3.3ml/kg 量으로 口腔投與(intragastric administration) 하였다. MJ의 處方構成 藥物과 用量은 다음과 같다.

The amount and composition of Mokdanpijihwang-tang

韓藥名	生藥名	重量(g)
熟地黃	Rehmanniae Radix Preparat	8
山茱萸	Corni Fructus	8
白茯苓	Poria	8
澤瀉	Alismatis Rhizoma	8
車前子	Plantaginis Semem	4
羌活	Notopterygii Rhizoma	4
獨活	Angelicae Pubescentis Radix	4
荊芥	Schizonepetae Herba	4
防風	Ledebouriellae Radix	4
牡丹皮	Moutan Cortex	4
總	量	56

### 4. 胃組織內 過酸化脂質 含量 測定

過酸化脂質(lipid peroxide) 含量 測定은 Ohkawa 等(1997)의 方法<sup>36)</sup> 따라 測定하였으며, 脂質過酸化정도를 나타내는 malondialdehyde(MDA)의 量으로 나타내

었다. 胃組織 試料 0.2ml에 0.1M potassium phosphate buffer(pH 7.5) 0.6ml, 8.1% sodium dodecyl sulfate (Sigma company, USA) 0.2ml, 20% acetate buffer(pH 3.5) 1.5ml 그리고 0.8% 2-thiobarbituric acid(TBA ; Sigma, USA)溶液 1.5ml를 가해 95℃에서 1시간 동안 反應시켰다. 이 反應液을 차가운 물에서 냉각시킨 후 生成된 紅色의 TBA 反應物質에 n-butanol : pyridine(15:1) 混合液 4ml를 加하여 混合하였다. 이 混合液을 3,000rpm에서 20분간 遠心分離하여 thio-barbituric acid reactive substrate(TBARS)를 上層으로 移行시킨 후 532nm에서 흡광도를 測定하였다. MDA 濃度は MDA로 標準線을 구하여 계산하였으며 MDA 含量은 조직 1g당 nmole로 나타냈다.

### 5. 胃組織標本의 製作

Indomethacin 處理 후 6시간이 경과되었을 때 sodium pentobarbital 溶液으로 마취한 후 vascular rinse와 10% 중성 포르말린용액(neutral buffered formalin : NBF)으로 심장관류고정을 실시하였다. 胃組織을 摘出하여 바닥(fundus), 들문(cardiac part), 몸통(body) 그리고 날문(pyloric part)의 4부분으로 구분한 후 실온에서 24시간동안 10% NBF에 固定하였다. 固定된 組織은 通常의인 方法으로 paraffin에 포매한 후 5µm 두께의 連續切片으로 제작되었다.

### 6. 胃組織內 形態 變化의 觀察

#### 1) 一般의인 形態變化 觀察

MJ 抽出液의 胃粘膜(gastric mucosa) 損傷保護效果를 조사하기 위해 各群 胃組織의 一般의인 形態變化를 觀察하였다. 製作된 5µm 두께의 連續切片을 hematoxylin과 eosin에 染色한 후 光學顯微鏡(BX. Olympus, Japan)으로 觀察하였다. 이러한 出血性 硬塞部位에서 血球細胞의 分布變化를 조사하기 위해 Wright stain 溶液에서 10분 동안 染色하는 Wright stain을 施行하였다. 또한 粘膜下層에서 炎症 關與細胞의 移住에 關與하는 肥滿細胞(mast cell)의 變化를 조사하기 위해서 aldehyde fuchsin에 30분간 染色한 다음 Weigert's iron hematoxylin과 methyl orange solution에 각각 1분, 5분 동안 對照染色하는 Luna's method를 실시하였다.

### 2) 胃粘液分泌細胞의 分布變化 觀察

胃酸에 의한 自家分解(autolysis) 防禦作用을 하는 胃粘液分泌細胞(mucus-secreting cell)의 分列과 移住에 미치는 MJ 抽出液의 效果를 조사하기 위해 胃粘液分泌細胞의 分布變化를 觀察하였다. 胃粘液分泌細胞중 中性粘液質(neutral mucin)을 分泌하는 표면 점액세포(surface mucous cell)의 變化를 조사하기 위해 periodic acidschiff reaction(PAS) stain을 실시하였는데 우선 periodic acid에서 5분간 反應시킨 후 Schiff reagent에서 15분 동안 처리하였다. 그런 다음 sulfuric rinse에서 각 2분씩 3회 洗滌한 후 Hematoxylin에서 1분 동안 對照染色하였다. 染色된 切片은 光學顯微鏡으로 觀察되었다. 한편 酸性粘液質(acid mucin)을 分泌하는 목점액세포(neck mucous cell)의 分布變化를 조사하기 위해 Alcian blue method(pH 2.5)를 실시하였다. alcian blue solution에 30분간 染色한 다음 nuclear fast red solution에 5분 동안 對照染色한 후 光學顯微鏡으로 관찰하였다.

### 3) 複合糖質의 分布 變化 觀察

複合糖質(glycoconjugate)의 하나인 Peanut Agglutinin(PNA ; Sigma, USA)의 MJ 抽出液에 의한 胃粘膜內 分布變化를 조사하기 위해 lectin을 이용한 免役 組織化學의 染色을 실시하였다. 우선 組織을 室溫에서 1% bovine serum albumin(BSA; Sigma, USA)에 20분간 blocking 한 다음 1:100으로 稀釋한 biotinylated anti PNA(Sigma, USA)에 4℃ incubation chamber 내에서 24시간 동안 反應시켰다. 그런 다음 ABC kit(avidin biotin complex; Vector Lab, USA.)에 1시간 동안 室溫에서 反應시킨 후 0.0125% 3,3'-diaminobenzidine (Sigma, USA)과 0.01% Hydrogen peroxide가 包含된 0.05M tris-HCl 緩衝溶液(pH7.4)에서 發色시킨 후, hematoxylin으로 對照染色하여 光學顯微鏡으로 觀察하였다. Lectin 反應의 강도는 -(음성), +(약한), ++(중간정도)의 양성) 그리고 +++(강한 양성) 등으로 표시하였다.

Sugar specificities and inhibitory carbohydrate of peanut agglutinin

Lectin	Optium ditution	Sugar specificity	Inhibitory sugar
PNA	10 µg/ml	galactosyl-β-1,3-N-acetylgalactosamine	glucose

4) ICAM 分布변화 觀察

組織內 細胞移住(migration)에 關與하는 intercellular adhesion molecule(ICAM : CD54)의 分布變化를 觀察하기 위해 免役組織化學的 染色을 실시하였다. 우선 切片을 0.05% pepsin이 包含된 0.01N HCl 溶液(pH2.0)에 5분 동안의 proteolysis과정을 거친 후 1:100으로 稀釋된 normal goat serum(DAKO, Denmark)에 30분 동안 反應시킨 다음 1:100으로 稀釋된 1차 抗體인 hamster anti-mouse CD54(cluster of differentiation 54: ICAM ; Serotec, USA)에 4℃ incubation chamber 내에서 24시간 동안 反應시켰다. 그리고 다음 1:100으로 稀釋된 2차 抗體인 biotinylated goat anti-hamstrer IgG(DAKO, Denmark)에 4시간 동안 反應시킨 후 ABC에 30분간 反應시켰다. 通常의인 方法으로 DAB(0.0125% 3,3'-diaminobenzidine, sigma, USA)로 發色하고 Hematoxylin에 대조 染色한 후 光學顯微鏡으로 觀察하였다.

5) Apoptotic 細胞의 分布變化 觀察

組織內 apoptotic 細胞의 分布變化를 조사하기 위해 in situ Apoptosis Detection kit(Apoptag, USA)를 이용하였다. 胃組織 切片을 proteinase K(20µg/ml ; DAKO, Denmark)에 15분간 反應시켜 proteolysis 한 다음 Equilibration buffer에서 20초간 處理하였다. 그런 다음 strength TdT enzyme(36 µl TdT enzyme : 72 µl reaction buffer)를 處理하여 37℃의 humidified chamber에서 1시간 동안 反應시킨 후 strength stop/wash buffer에서 10분 정도 처리하였다. Anti-digoxigenin-peroxidase에 1시간 反應시킨 후 0.05% DAB 處理하였다. Methyl green으로 對照染色한 후 光學顯微鏡으로 觀察하였다.

7. 統計處理

본 實驗에서 얻어진 結果의 統計와 有意性 검정 은 Student t test에 의해서 處理되었다.

III. 實驗 結果

1. 過酸化脂質 含量 變化

胃組織內 過酸化脂質 含量의 차이를 보면 對照群에서는 2.85±0.19nmole/g tissue인 것에 반해 INDO

群은 5.57±0.18nmole/g tissue로 큰 증가를 보였다. MJ群은 24시간에서는 4.39±0.40nmole/g tissue, 48시간에서는 3.92±0.08nmole/g tissue, 그리고 72시간에서는 3.62±0.07nmole/g tissue로 나타났다. MJ群에서 나타난 事前 投與時間의 增加에 따른 過酸化脂質 含量變化는 INDO群에 비하여 有意性 있는(p<0.05) 減少를 보였다.(Table 1., Fig. 1).

Table 1. Effects of Mokdanpijihwang-tang Extract Administration on Lipid Peroxidation in Mice suffered from Indomethacin-induced Gastric Lesions.

GROUP	LPO (MDA nmole/g Tissue)
CON	2.85 ± 0.19
INDO	5.57 ± 0.18
T 24	4.39 ± 0.40*
T 48	3.92 ± 0.08*
T 72	3.62 ± 0.07*

Abbreviation >

LPO : Lipid peroxidation

MDA : malondialdehyde

CON : Only saline injected group

INDO : Indomethacin injected group

T 24 : MJ extract pretreated mice at hour -24 before indomethacin injection

T 48 : MJ extract pretreated mice at hour -48 before indomethacin injection

T 72 : MJ extract pretreated mice at hour -72 before indomethacin injection

Data expressed as Mean ± Standard Deviation

\* : P < 0.05 as compared with INDO.

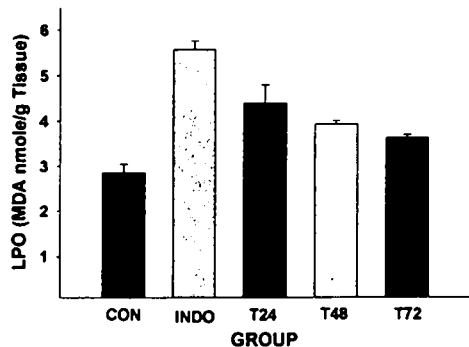


Fig. 1. Effects of Mokdanpijihwang-tang extract administration on lipid peroxidation in mice suffered from indomethacin induced gastric lesions. The degree of lipid peroxidation in Mokdanpijihwang-tang group conspicuously decreased than Indomethacin group and these decline had probability. These Abbreviations are same as table 1.

## 2. 胃組織 形態變化

### 1) 一般의인 形態變化

生理食鹽水를 皮下注射한 對照群은 正常的인 胃粘膜 形態로 觀察되었다(Fig. 2). INDO群은 indomethacin에 의한 胃粘膜 損傷 - 出血性 梗塞(hemorrhage infarct)과 侵蝕(erosion)이 위몸통(body)部位에서 極甚하게 나타났다. 우선 표면점액세포(surface mucous cell)와 목점액세포(neck mucous cell)의 破壞와 그에 따른 위점막오목(gastric pit)의 遺失이 內腔쪽 胃粘膜(apical surface in gastric mucosa)에서 觀察되었다(Fig. 3). 고유판(lamina propria)內 表層毛細血管網(superficial capillary network)損失로 인한 赤血球의 鬱血(cogestion)도 一部地域에서 나타났다, 그 주변에는 中性好性白血球(nutrophil)를 비롯한 白血球(leucocytes)의 浸潤(infiltration)이 增加되었다(Fig. 4, 7, 8). 한편 粘膜下層의 血管周邊에서 觀察된 肥滿細胞는 그 分布가 對照群에 비해 增加되었는데, 주로 脫顆粒形態(degranulation type)를 취하고 있었다(Fig. 11). MJ군에서는 事前 MJ 抽出液 投與 時間에 따라 胃粘膜 損傷程度가 다르게 나타났으며, 投與時間이 增加할수록 胃粘膜損傷이 緩和되었다. Indomethacin 處理 24시간 전 MJ군은 胃粘膜損傷程度가 INDO群과 차이가 나타나지 않았다. 이러한 MJ군에서의 胃粘膜 損傷은 48시간부터 서서히 緩和되어 72시간에는 對照群에서 觀察되는 正常的인 配列狀態의 胃粘膜 出血이 確認되었다. 그러나 일부지역에서는 胃粘膜 上皮의 損傷이 관찰되었다(Fig. 9). 한편 胃粘膜基部에서는 펩시노겐 酵素元顆粒(zymogen granule of pepsinogen)을 포함하는 主細胞(chief cell)의 分布가 INDO群에 비해 증가되었다. 그리고 粘膜下層에서 肥滿細胞의 分布는 減少하였으며 주로 觀察된 肥滿細胞의 形態는 顆粒形態(granulation type)를 취하고 있었다(Fig. 12).

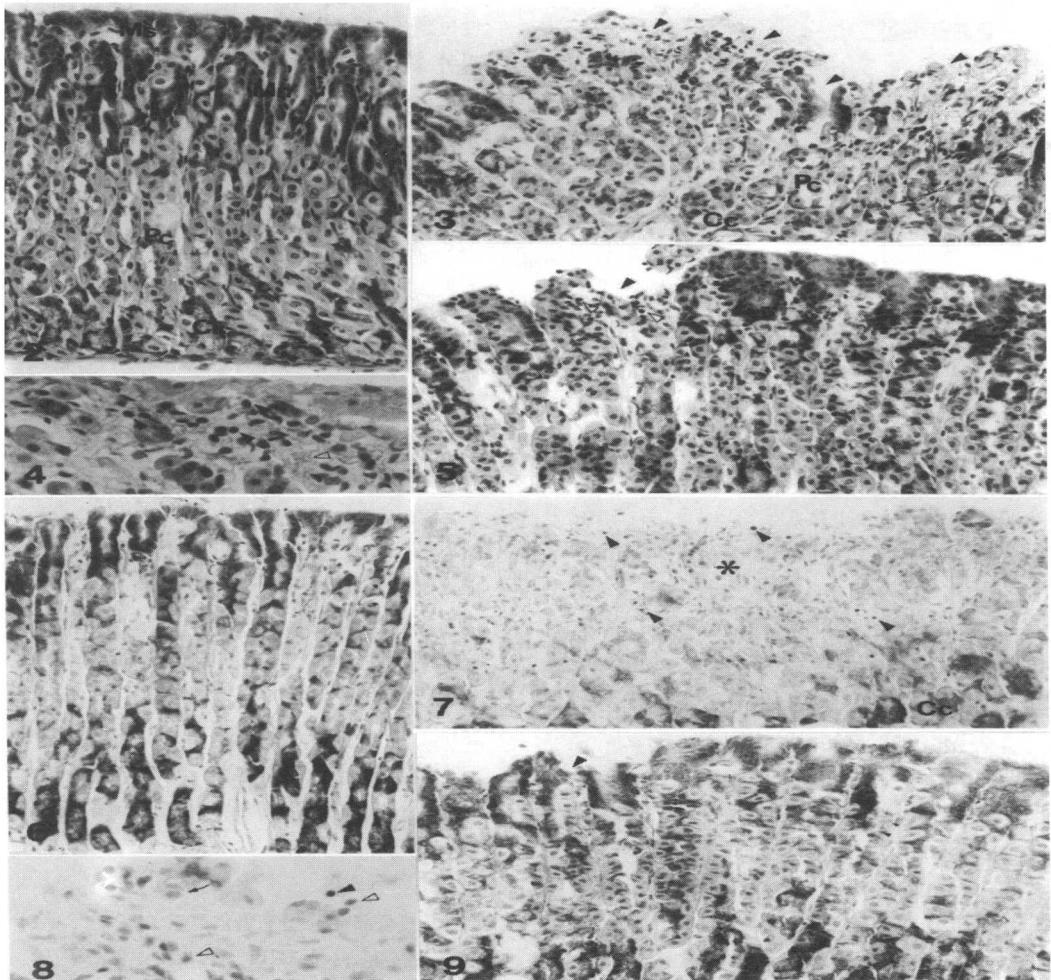
### 2) 胃粘液分泌細胞의 分布變化

Indomethacin에 의한 胃粘液分泌細胞 損傷에 대한 MJ 抽出液의 防禦治療效果 조사는 中性粘液質을 分泌하는 표면점액세포(surface mucous cell)와 酸性粘液質을 分泌하는 목점액세포(neck mucous cell)를 각각 PAS 染色과 Alcian. blue method(pH 2.5)로 處理한 후 이루어졌다.

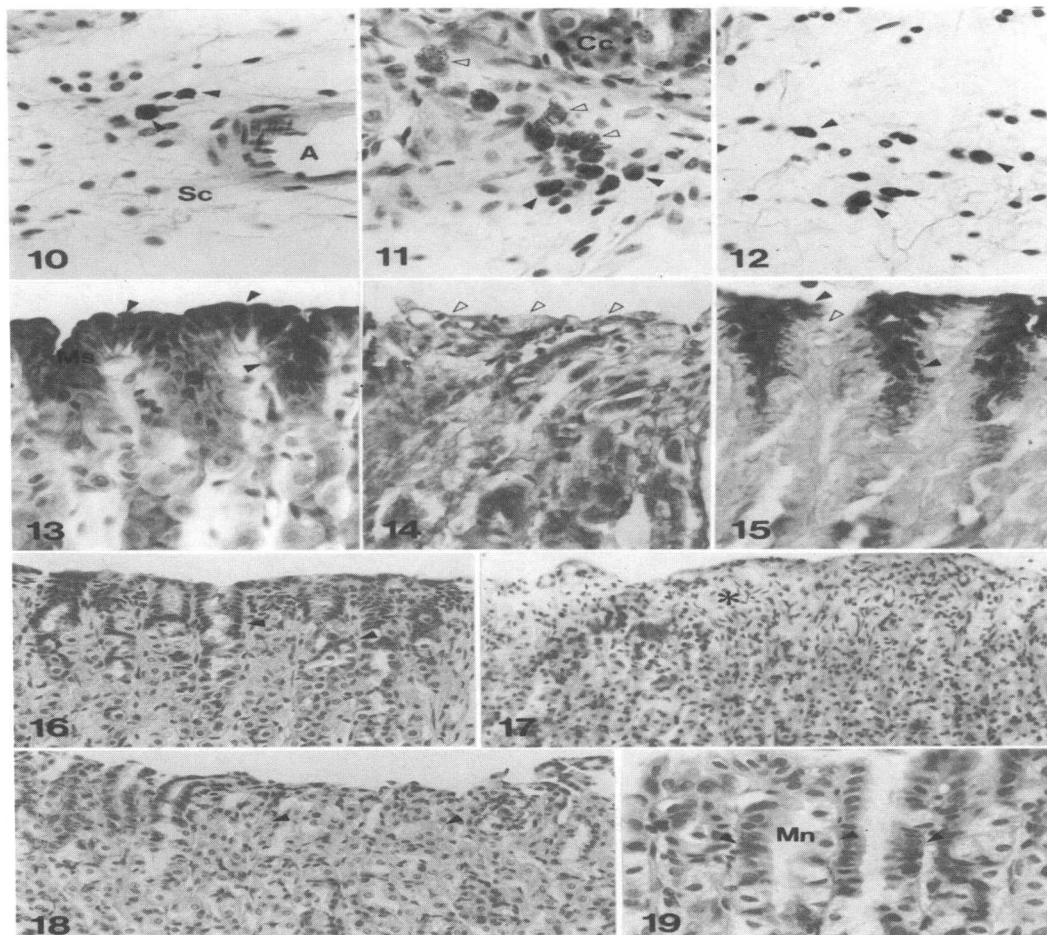
표면점액세포의 變化를 보면, 對照群에서 PAS 陽性反應을 보이는 표면점액세포는 圓柱形으로 자유면쪽 細胞質에 中性粘液質이 分布하고 있는 것으로 觀察되었다(Fig. 13). 그러나 INDO群의 胃粘膜損傷 地域에서는 표면점액세포가 觀察되지 않았으며, 이러한 표면점액세포未分布地域은 胃몸통에서 빈번하게 나타났다(Fig. 14). MJ群에서는 INDO群과는 달리 PAS 陽性反應 표면점액세포가 나타나는 正常的인 配列狀態가 觀察되었다(Fig. 15). 그러나 對照群에 비해서는 표면점액세포의 자유면쪽 細胞質에서 中性粘液質이 적게 分布하는 것으로 나타났으며, 일부 지역에서는 표면점액세포의 遺失도 관찰되었다. 한편 목점액분비세포의 變化를 보면, 對照群에서는 胃粘膜오목 內側側面에서 붉은색으로 細胞質이 染色된 목점액세포가 正常的으로 分布하는 것을 確認할 수 있었다(Fig. 16). 그러나 INDO群의 胃粘膜損傷 地域에서는 목점액세포가 觀察되지 않았으며(Fig. 17), 이러한 損傷部位는 위 몸통에서 빈번하게 나타났다. MJ群에서는 INDO群과는 달리 alcian blue 陽性인 목점액세포가 正常的인 配列狀態로 觀察되었으며(Fig. 18), 또한 胃粘膜 基部의 一部 主細胞에서도 陽性反應이 나타났다. 특히 푸른색으로 染色된 酸性粘液(acidic mucin)이 목점액분비세포의 자유면쪽에서 잘 觀察되었다(Fig. 19).

### 3) 複合糖質의 分布變化

Indomethacin에 의한 胃粘膜內에서의 PNA 分布 變化에 미치는 MJ 抽出液의 影響을 조사하였다. 먼저 對照群에서는 표면점액세포의 微細絨毛, 일부 벽세포의 細胞質 그리고 주세포의 자유면쪽 微細絨毛에서 PNA 陽性反應을 보였다(Table 2., Fig. 20, 21). 그러나 INDO群에서는 주로 벽세포의 核周邊部 細胞質에서만 陽性反應이 觀察되었다. MJ群은 對照群과 類似的한 分布樣相을 보였으며, 특히 主細胞의 자유면쪽 微細絨毛에서 뚜렷한 PNA 陽性反應이 나타났다(Table 2., Fig. 23).

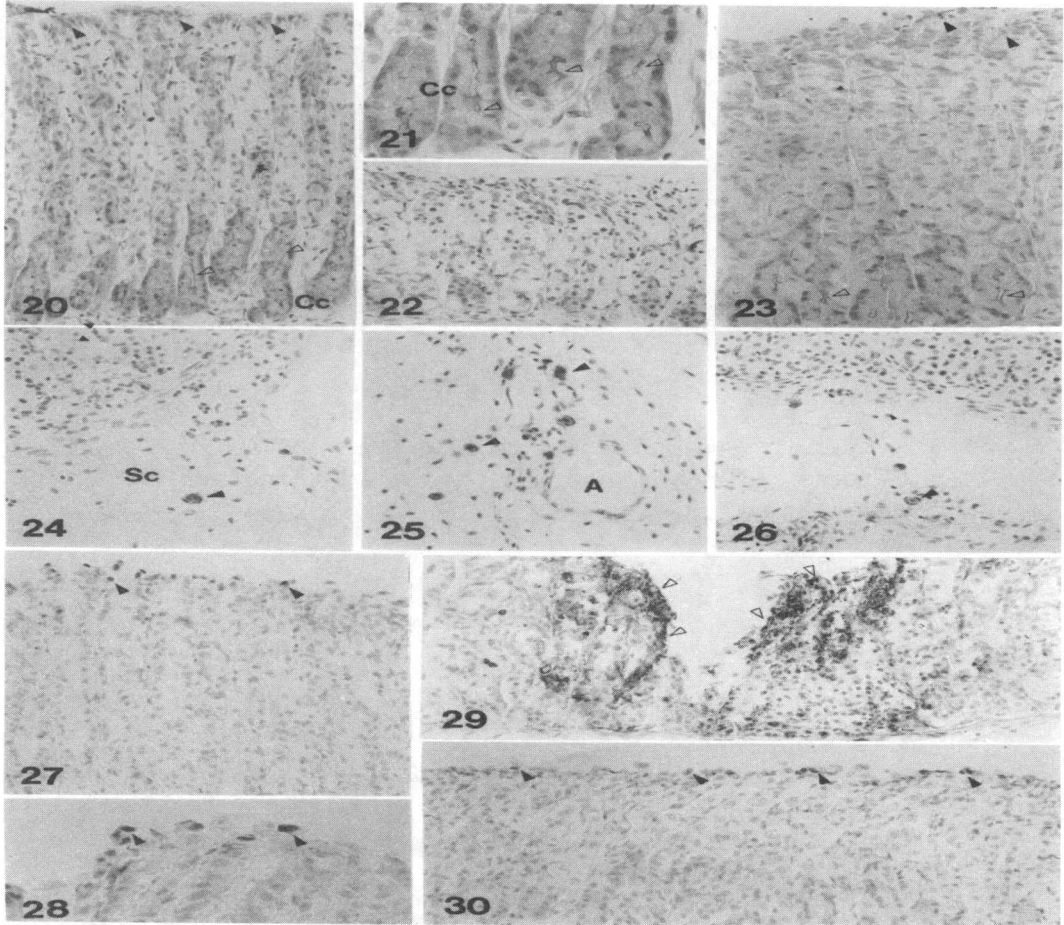


- Fig. 2. The normal morphology of gastric mucosa in mice subcutaneously injected with saline. Ms : surface mucous cell, Mn : neck mucous cell, Pc : parietal cell, Cc : chief cell. H & E. x200
- Fig. 3. The hemorrhagic erosion(occupied arrow head) in gastric mucosa of mice subcutaneously injected with indomethacin. The disappearance of surface and neck mucosa cell were shown. H & E. x200
- Fig. 4. The magnification of region of hemorrhagic reosion in Fig. 3. The increase of lymphocytes(occupied arrow head) and RBC cogestion(vacanted arrow head) was appeared. H & E. x400
- Fig. 5. The disappearance of hemorrhagic erosion in gastric mucosa of mice intragastric injected with MJ extract at hour 72 before indomethacin treatment. hemorrhagic erosion ; occupied arrow head, lymphocytes ; vacanted arrow head. H & E. x200
- Fig. 6. The normal morphology of gastric mucosa in mice subcutaneously injected with saline. Wright stain. x200
- Fig. 7. The hemorrhagic erosion in gastric mucosa of mice subcutaneously injected with indomethacin. The disappearance of surface and neck mucosa cell(asterisk) were shown. lymphocytes ; occupied arrow head. Wright stain. x200
- Fig. 8. The magnification of region of hemorrhagic reosion in Fig. 7. damaged parietal cell : arrow, lymphocytes ; occupied arrow head, granulocyte ; vacanted arrow head. Wright stain. x400
- Fig. 9. The disappearance of hemorrhagic erosion in gastric mucosa of mice intragastric injected with MJ extract at hour 72 before indomethacin treatment. Wright stain x200



- Fig. 10. The normal distribution of mast cell in submucosa in mice subcutaneously injected with saline. Luna's Method. x400
- Fig. 11. The distribution of mast cell in mice subcutaneously injected with indomethacin. The increase of degranulated type mast cell (vacanted arrow head) were shown. granulated type mast cell : occupied arrow head. Luna's Method. x400
- Fig. 12. The distribution of mast cell in mice intragastric injected with MJ extract at hour 72 before indomethacin treatment. granulated type mast cell : occupied arrow head. Luna's Method. x400
- Fig. 13. The normal configuration of surface mucous cell (occupied arrow head) positive reacted by PAS stain. light purple colored enzymogen particle were deposited in apical cytoplasm of surface mucous cell. PAS stain. x 400
- Fig. 14. The disappearance (vacanted arrow head) of configuration of PAS positive reacted surface mucous cell in mice subcutaneously injected with indomethacin. PAS stain. x 400
- Fig. 15. The maintain of configuration of PAS positive reacted surface mucous cell in mice intragastric injected with MJ extract at hour 72 before indomethacin treatment. PAS stain. x 400
- Fig. 16. The normal configuration of neck mucous cell (arrow head) positive reacted by Alcian blue method. sky-blue colored acidic mucin lining neck mucous cell were shown. Alcian blue method. x 200
- Fig. 17. The disappearance of configuration of Alcian blue positive reacted neck mucous cell in mice subcutaneously injected with indomethacin. Alcian blue method. x 200
- Fig. 18. The maintain of configuration of Alcian blue positive reacted neck mucous cell in mice intragastric injected with MJ extract at hour 72 before indomethacin treatment. Alcian blue method. x 200
- Fig. 19. The magnification of Alcian blue positive reacted neck mucous cell. Alcian blue method. x 400





- Fig. 20. The distribution of PNA in gastric mucosa of mice subcutaneously injected with saline. The PNA positive reaction were shown in surface mucous cell(occupied arrow head), cytoplasm of perietal cell and microvilli(vacanted arrow head) of apical surface in chief cell. immunostain. x200
- Fig. 21. The magnification of PNA positive reacted in chief cell. immunostain. x400
- Fig. 22. The distribution of PNA in gastric mucosa of mice subcutaneously injected with indomethacin.
- Fig. 23. The distribution of PNA in gastric mucosa of mice intragastric injected with MJ extract at hour 72 before indomethacin treatment. The PNA positive reaction is as same as control group. immunostain. surface mucous cell ; occupied arrow head, microvilli of apical surface in chief cell ; vacanted arrow head. x 200
- Fig. 24. The distribution of ICAM(occupied arrow head) in submucosa(Sc) of mice subcutaneously injected with saline. immunostain. x200
- Fig. 25. The distribution of ICAM(occupied arrow head) in submucosa of mice subcutaneously injected with indomethacin. The distribotion of ICAM positive cell were increased. A ; arteriole, immunostain. x200
- Fig. 26. The distribution of ICAM in submucosa of mice intragastric injected with MJ extract at hour 72 before indomethacin treatment. The decrease of ICAM positive cell(occupied arrow head) were shown than INDO group(asterisk). immunostain. x200
- Fig. 27. The distribution of Apoptotic cell(occupied arrow head) in in gastric mucosa of mice subcutaneously injected with saline. TUNEL Method. x200
- Fig. 28. The magnification of Apoptotic cell(occupied arrow head). TUNEL Method. x400
- Fig. 29. The distribution of apoptotic cell(vacanted arrow head) in in gastric mucosa of mice subcutaneously injected with indomethacin. TUNEL Method. x200
- Fig. 30. The distribution of apoptotic cell(occupied arrow head) in gastric mucosa of mice intragastric injected with MJ extract at hour 72 before indomethacin treatment. TUNEL Method. x200



Table 2. The Effect of Mokdanpijihwang-tang Extract Administration on Peanut Agglutinin Distribution in Gastric Mucosa of Mice treated with Indomethacin

LECTIN	POSITION	GROUP				
		CON	INDO	T24	T48	T72
Peanut Agglutinin	surface mucous cell	++	-	-	+	+
	neck mucous cell	+	-	-	-	-
	parietal cell	+	+	+	+	+
	chief cell	++	-	-	+	++

Lectin reaction intensity > - : negative effect  
 + : weak effect  
 ++ : moderate effect  
 +++ : strong effect

#### 4) ICAM 分布變化

Indomethacin에 의한 胃粘膜과 粘膜下層에서의 ICAM 分布 增加에 MJ 抽出液이 미치는 影響을 조사하기 위해서 CD54 抗體를 이용한 免役組織化學的 染色을 실시하였다. 對照群에서는 CD54 陽性反應細胞의 分布가 극히 적었다(Fig. 24). 그러나 INDO 群에서는 CD54 陽性反應細胞 分布 增加가 分明하게 觀察되었다. 胃粘膜에서는 胃基底部와 粘膜筋肉層(muscularis mucosae)사이에서 CD54 陽性反應細胞가 分布하고 있었다. 粘膜밑조직에서는 細動脈(arteriole) 周邊部에서 增加된 수의 CD54 陽性反應細胞를 觀察할 수 있었으며, 강한 陽性反應성을 보였다(Fig. 25). 이에 반해 MJ群은 INDO群보다는 CD54 陽性反應細胞의 分布가 減少되었으나 그 수가 對照群보다는 약간 增加된 것으로 觀察 되었다(Fig. 26).

#### 5) Apoptotic 細胞의 分布變化

Indomethacin에 의한 胃粘膜에서 Apoptotic 細胞의 分布增加에 대한 MJ 抽出液이 미치는 影響을 조사하기 위해서 TUNEL method를 실시하였다. 對照群에서 Apoptotic 細胞는 一部 표면점액세포에서 觀察 되었다(Fig. 27, 28). 그러나 INDO群에서는 胃粘膜損傷 周邊部에서 많은 수 Apoptotic 細胞가 觀察되었는데, 표면점액세포에서 基底部의 一部 主細胞까지 apoptosis가 일어난 것으로 觀察되었다(Fig. 29). 한편 MJ群의 表面粘液上皮에서는 對照群보다는 약간 增加된 樣相으로 apoptotic 細胞가 出現했지만 INDO群보다는 그 수가 적었다(Fig. 30). 특히 표면

점액세포 外에는 apoptosis 유발이 觀察되지 않았다.

### IV. 考察

荊防地黃湯은 『東醫壽世保元』<sup>3)</sup>에 記載된 處方으로 熟地黃, 山茱萸, 茯苓, 澤瀉, 車前子, 羌活, 獨活, 荊芥, 防風으로 構成되어 있으며 少陽人 亡陰證에 應用되는 處方이다.

元<sup>5)</sup>은 中風虛證, 消火器疾患, 虛勞, 精神疾患, 吐血, 失音, 頭痛, 耳目疾患, 腰痛 等に 應用될 수 있다 하였고, 宋<sup>1)</sup>은 少陽人 身寒腹痛亡陰, 浮腫, 喘促, 結胸, 痢疾, 寒熱往來, 胸脇滿 등을 治療할 目的으로 使用할 수 있다고 보았다.

荊防地黃湯에 牧丹皮를 加한 것을 朴<sup>4)</sup>, 元<sup>5)</sup>, 廉<sup>6)</sup> 등은 牧丹皮地黃湯이라 稱하였고, 李<sup>7)</sup>, 『朝醫學』<sup>8)</sup> 등에서는 牧丹地黃湯이라고도 名하였다. 牧丹皮地黃湯을 李<sup>3)</sup>는 食滯痞滿에 應用한다 하였고, 이후 元 등<sup>4,9)</sup>은 食脹, 氣滯, 氣痛, 滯泄, 虛泄, 産後腹痛, 食傷, 冷泄, 倒飽, 不思飲食에 使用할 수 있다고 하였다.

牧丹皮의 藥性を 少陽人 藥으로 錯綜腎氣之參伍 均調라 하였고<sup>4)</sup>, 涼血하고 手足陰血中の 伏火를 瀉하면서 通經하고 壅滯를 푸는 作用을 하므로, 腎小脾大하여 腎陰의 虛에 비해 陽이 相對적으로 亢盛하는 少陽人의 特性에 필요한 약이라고 하였다.<sup>17)</sup> 따라서 少陽人 食滯痞滿에 血中伏火를 瀉하는 牧丹皮를 荊防地黃湯에 加하여 使用하였다고 생각된다.

胃腸疾患 患者는 一般的으로 腹痛, 消化不良, 惡心, 嘔吐, 噯氣, 속쓰림, 腹部膨滿, 食慾減退, 體重減少, 貧血, 全身倦怠感 등의 症狀을 呼訴하는데, 韓醫學에서는 胃痛, 胃寒痛, 心下痛, 吞酸, 吐酸, 嘈雜 등의 範疇로 보았다.<sup>38)</sup>

胃粘膜 損傷은 不規則한 食事 習慣 및 잘못된 衛生, 産業化·都市化에 따른 環境汚染, 스트레스증가와 藥物의 濫用으로 發生한다.<sup>39)</sup> 즉, 攻擊因子(胃酸<sup>40-44)</sup>, 펩신, gastrin 等)와 防禦因子(粘液層 mucus barrier, H<sup>+</sup> 逆擴散의 防止, 粘膜細胞의 再生力<sup>45)</sup>, 粘膜組織의 細胞配列, 粘膜組織內的 微細循環, 酸分泌의 抑制)의 兩者 사이에서 均衡이 깨어짐으로 인해 發生한다고 보고 있다. 이때 遺傳的 素因 등도 先天的 因子로 들고 있다.<sup>46)</sup>

Nonsteroidal antiinflammatory drug(NSAID)<sup>47,48)</sup> 의

一種인 Indomethacin은 prostaglandin synthase<sup>49,53)</sup> H(or cyclooxygenase : COX)의 활성阻害를 통해 內在性(endogenous) prostaglandin의 缺乏을 招來하여 胃粘膜炎 - 出血性 硬塞(hemorrhagic infarct)과 侵蝕(erosion)을 誘發시킨다.<sup>54,56)</sup>

INDO群에서 indomethacin 注射 後 脂質過酸化 含量 增加가 일어났는데, Oxygen free radical<sup>57,58)</sup>에 의한 lipid peroxidation(脂質過酸化)는 細胞膜의 polyunsaturated fatty acids를 退化(degrade)시켜 膜構造의 崩壞를 招來함으로써 細胞膜을 破壞 또는 損傷시키는 重要한 原因 中의 하나이다.<sup>59)</sup> 膜內過酸化는 膜의 流動性(fluidity of membrane), 透過性(permeability) 그리고 構造蛋白質 退化를 觸發시켜 窮極에는 細胞溶解을 惹起시킨다. 本 實驗에서 NSAID에 의한 胃組織內 脂質過酸化 增加는 胃腸의 過運動 招來로 생긴 free radical의 增加로부터 起因되는 結果이다. 그러나 MJ 群에서는 INDO群에 비해 有意性 있는 減少傾向인 것으로 測定되었고 72時間群에는 對照群과 비슷한 數値를 보였다. 이는 MJ 抽出液이 胃組織內 free radical의 生成을 抑制한 結果로 생각된다.

胃粘膜炎에서 주로 합성되는 Prostaglandin은 胃酸分泌를 抑制하고, 粘液 및 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 분비를 촉진한다. Aspirin, 담즙, 알콜 등에 의한 粘膜炎損傷을 막아 주는 細胞保護作用(cytoprotective effect)을 가지고 있으며, 粘膜炎 장벽을 強化해 준다.<sup>60)</sup>

Prostaglandin의 缺乏으로 생긴 mucin과 bicarbonate 腸壁 損傷으로 INDO群에서 hemorrhagic erosion에 의한 위오목(gastric pit)의 遺失이 觀察되었다(fig.3., 4.). 胃粘膜炎의 保護腸壁 役割을 하는 中性粘液質을 分泌하는 표면점액세포와 酸性粘液質을 分泌하는 목점액분비세포 등의 胃粘液分泌細胞의 破壞는 胃粘膜炎固有層內 組織損傷을 惹起시켰다(fig.14.,17.). 이런 組織損傷은 粘膜炎固有層에 存在하면서 胃粘膜炎의 回復에 關여하는 表層毛細血管網의 損傷을 招來하였고 그 結果 그 周邊部에서 赤血球 鬱血이 觀察되었다(fig.4.). 또한 이러한 毛細血管의 損傷은 reperfusion時 虛血性 組織損傷을 誘發하기도 한다. 이러한 損傷部位에서는 中性好性 白血球를 비롯한 白血球, 大食細胞, 肥滿細胞 등의 炎症關與細胞들의 浸潤增加도 確認되었다(fig.7.,8.). 이러한 炎症關與細胞의 移住에는 細胞留着分子(cellular adhesion mole-

cular; CAM)가 關與하게 되는데, 本 實驗에서도 胃基底部와 粘膜炎下組織의 細胞脈周邊部에서 ICAM 陽性反應細胞의 分布增加가 確認되었다(fig.25.). 또한, 胃粘膜炎 損傷에 따른 PNA의 分布 減少(fig.22.)와 apoptotic 細胞의 分布 增加가 觀察되었다(fig.29.). 그러나 MJ群에서는 MJ 抽出液 事前 投與時間이 增加할수록 對照群과 類似한 正常인 狀態의 胃粘膜炎 構造를 維持하는 것으로 觀察되었다. 이는 MJ 抽出液이 indomethacin 處理에 의한 prostaglandin 缺乏機轉을 막는 保護機轉이 作動되어 防禦인 胃粘膜炎 微細環境을 維持한 結果, 損傷이 적었던 것으로 보여진다. 즉 mucin과 bicarbonate의 원활한 分泌를 통한 胃粘液分泌細胞의 維持, 粘膜炎固有板內 表層毛細血管網의 安定, 炎症關與細胞의 移住抑制 등이 觀察되었다. 또한 PNA의 分布樣相은 損傷이 없는 正常인 胃粘膜炎狀態를 確認시켜 주는 結果이다. MJ群은 대조군과 유사한 分布樣상을 보였으며 특히 주세포 자유면쪽 미세음모에서 뚜렷한 PNA 양성반응이 나타났다. 한편 對照群에서처럼 一部 표면점액 세포에서 觀察되는 apoptotic 細胞의 分布樣相은 indomethacin에 의해 增加된 apoptosis를 緩和시킨 結果로 생각된다.<sup>61)</sup>

以上的 實驗 結果로 보아 牧丹皮地黃湯은 陰虛와 火熱의 素因을 가진 胃粘膜炎損傷에 應用할 수 있으나, 體質의 特性을 排除한 藥理實驗에 그친 未備點이 있으므로, 此後 體質과 表裏 病證에 따라 適用된다면 더욱 큰 治療效果를 기대할 수 있다고 사료된다.

## V. 結 論

牧丹皮地黃湯 抽出液의 胃粘膜炎損傷에 대한 防禦·治療效果를 조사하기 위해서 행해진 本 研究은 indomethacin 注射로 出血性 梗塞(hemorrhage infarct)과 侵蝕(erosion) 등의 胃粘膜炎損傷이 人爲的으로 誘發되기 전 생쥐에 牧丹皮地黃湯 抽出液을 事前 飲用投與한 후 組織內 脂質過酸化含量, 一般인 形態, 胃粘液分泌細胞의 變化, 複合糖質인 Peanut Agglutinin(PNA) 分布, 細胞留着因子인 ICAM(inter-cellular adhesion molecule) 分布 및 消滅되어 가는 細胞인 apoptotic 細胞의 分布 變化의 觀察을 통해서 아래와 같은 結果를 얻었다.

1. 胃組織內 過酸化脂質 含量은 indomethacin 處理群 (INDO群)에서는 對照群에 비해 월등히 增加된 높은 수치로 나타났지만, indomethacin 處理 前 牧丹皮地黃湯 抽出液 投與群(MJ群)에서는 牧丹皮地黃湯 抽出液 事前投與時間이 增加할수록 過酸化脂質含量이 INDO群에 비해 有意性있는 減少傾向을 보였다.
2. Indomethacin 投與後 胃粘膜炎-出血性 硬塞과 侵蝕이 위몸동부위에서 增加되었다. 그러나 MJ 抽出液 事前 投與 24時間群을 제외하고는 정상적인 胃粘膜炎態를 유지하고 있는 것으로 觀察되었다.
3. 胃粘膜炎에 分布하는 표면점액세포와 목점액세포는 INDO群에서는 破壞되어 사라졌으나, MJ群에서는 24時間群을 제외하고는 對照群과 같은 正常의인 分布樣相을 보였다.
4. INDO群에서는 PNA 陽性反應이 나타나지 않았으나, MJ群에서는 표면점액세포의 微細絨毛와 主細胞의 자유면쪽 微細絨毛에서 中等程度의 陽性反應을 보였다.
5. INDO群에서는 ICAM 陽性反應細胞가 胃粘膜炎의 胃基底部, 粘膜炎肉層사이, 점막밑조직의 細動脈에서 관찰되었다. MJ群에선 對照群과 같은 微弱한 ICAM 陽性反應細胞의 分布傾向을 보였다.
6. INDO群의 出血性硬塞地域 粘膜炎에서 많은 수의 apoptotic 細胞가 分布하였으나, MJ群은 일부 表面粘膜炎을 제외하고는 apoptotic 細胞의 分布가 觀察되지 않았다.
7. 李泰浩. 東醫四象診療醫典. 서울; 杏林出版, 1990; 251.
8. 朝鮮醫學研究所編. 朝鮮醫學. 延邊; 朝鮮族自治州民族醫學研究所, 1985;156.
9. 張文宣 외. 朝鮮民族四象醫學. 서울; 麗江出版社. 1992;359.
10. 金太均. 蔘朮健脾湯이 胃腸 및 中樞神經系에 미치는 影響. 원주, 상지대학교 석사학위논문, 1995.
11. 鄭載淑. 三黃枳朮丸의 潰瘍 抑制 效能에 關한 實驗的 研究. 원주, 상지대학교 석사학위논문, 1995.
12. 金南希. 平陳健脾湯이 白鼠의 alcohol性 胃潰瘍에 미치는 影響. 경산, 경산대학교 석사학위논문, 1995.
13. 白東鎭. 加味歸脾湯이 흰쥐의 胃潰瘍에 미치는 影響. 부산, 동의대학교 석사학위논문, 1995.
14. 朱貞柱. 침자극과 丹蔘投與가 胃潰瘍에 미치는 影響. 서울, 경희대학교 석사학위논문, 1987.
15. 金英俊. 手拈散이 胃潰瘍 및 鎮痛에 미치는 影響. 서울, 경희대학교 박사학위논문, 1986.
16. 金德宗. 桂枝加龍骨牡蠣湯 역기스가 實驗的 胃潰瘍에 미치는 影響. 이리, 원광대학교 석사학위논문, 1982.
17. 姜賢根. 滋陰健脾湯이 구속스트레스 흰쥐의 胃潰瘍 및 血中 Catecholamine含量에 미치는 影響. 서울, 경희대학교 석사학위논문, 1991.
18. 金常國. 清熱解鬱湯이 흰쥐의 實驗的 胃潰瘍에 미치는 影響. 서울, 동국대학교 석사학위논문, 1987.
19. 趙英度. 六鬱湯이 구속스트레스 흰쥐의 胃潰瘍 및 血中 Catecholamine含量에 미치는 影響. 서울, 경희대학교 석사학위논문, 1987.
20. 李長泉. 增味二陳湯 역기스가 實驗的 胃潰瘍에 미치는 影響. 이리, 원광대학교 석사학위논문, 1983.
21. 金永源. 補血安神湯이 구속스트레스 흰쥐의 血中 Catecholamine含量에 미치는 影響. 서울, 경희대학교 석사학위논문, 1991.
22. 文相元. 越鞠丸과 七氣湯이 白鼠의 實驗的 胃潰瘍에 미치는 影響. 서울, 동국대학교 석사학위논문, 1987.

## 參 考 文 獻

1. 宋一炳 外. 四象醫學. 서울; 集文堂, 1998; 143-235, 561.
2. 趙晃盛. 四象方劑構成의 分析研究. 서울; 사상의학회지. 1995;7(1): 31-35.
3. 尹完重. 詳校顯吐 東醫壽世保元 全. 서울; 信一文化社, 1972;103-109, 148.
4. 朴寅商. 東醫四象要訣. 서울; 종합공동체 소나무, 1997;59, 243.
5. 元持常. 四象新編. 서울; 文友社, 1929; 2-19.
6. 廉泰煥. 東醫四象處方集. 서울; 杏林出版, 1999; 55.

23. 金革圭. 大建中湯의 抗潰瘍 및 胃腸管에 미치는 效果에 關한 實驗的 研究. 원주, 상지대학교 석사학위논문, 1996.
24. 金蕙英. 半夏枳朮丸의 效能에 關한 實驗的 研究. 원주, 상지대학교 석사학위논문, 1996.
25. 陣鉉喆. 獨活地黃湯의 胃腸管 및 中樞神經에 미치는 效能에 關한 實驗的 研究. 서울, 사상의학회지 1997; 9(2): 187-201.
26. 朴東彦. 太陰調胃湯의 潰瘍抑制 效能에 關한 研究. 서울, 사상의학회지 1997; 9(2): 227-243.
27. 李益行. 桃花湯이 白鼠의 消化性 潰瘍 및 腸管 輸送能에 미치는 影響. 서울, 경산대학교 석사학위논문, 1997.
28. 鄭周和. 寶豆甘草末 抽出物이 흰쥐의 消化性 潰瘍에 미치는 影響. 서울, 동국대학교 석사학위논문, 1999.
29. 이상현. 雙金湯 엑기스가 實驗的 急性 胃炎 및 胃潰瘍에 미치는 影響. 서울, 圓光大學校 碩士學位論文, 1982.
30. 張賢鎮. 少陽人 荊防地黃湯 十二味地黃湯과 少陰人 補中益氣湯 十全大補湯의 免疫反應에 關한 實驗的 研究. 서울, 경희대학교 박사학위논문, 1994.
31. 金達來. 少陽人 荊防地黃湯의 效能에 關한 實驗的 研究. 서울, 경희대학교 석사학위논문, 1988.
32. 趙晃晟. 少陰人 補中益氣湯 및 十全大補湯과 少陽人 荊防地黃湯 및 十二味地黃湯이 甲狀腺 機能亢進症에 미치는 影響에 關한 實驗的 研究. 서울, 경희대학교 박사학위논문, 1994.
33. 洪永旭. 荊防地黃湯의 抗 스트레스효과에 關한 實驗的 研究. 서울, 경희대학교 석사학위논문, 1992.
34. 趙潤淑. 荊防地黃湯이 alzheimer's disease 모델 白鼠의 學習과 記憶에 미치는 影響. 서울, 경희대학교 박사학위논문, 1998.
35. 李在嫻. 荊防地黃湯이 흰쥐의 morris 水中 迷路 學習과 記憶에 미치는 影響. 서울, 경희대학교 석사학위논문, 1997.
36. Ohkawa, H., Ohishi, N., Yaki, K.. Assay for lipid peroxide in animal tissue by thiobarbituric acid reaction. Anal Biochem., 1997; 95: 351-358.
37. 全炳烈, 金光澤, 林長青, 整理. 荊防地黃湯 研究. 사상의학회지, 1995; 7(1): 295-297.
38. 陳其遠, 楊恩樹. 實用中西醫結合診療治療學. 서울; 一中社, 1991; 437-439.
39. 柳東俊 外. 胃腸病百科. 서울; 端音出版社, 1995; 17, 46-47, 51-52, 57-58, 92-96, 102-106.
40. Norimasa Yoshida, MD, PhD, Toshikazu Yoshikawa, MD, PhD, Yasunari Nakamura, MD, et al. Role of neutrophil-mediated inflammation in aspirin-induced gastric mucosal injury. JAPAN; Plenum Publishing Corporation, 1995; 2300-2304.
41. Gary B. Glavin and Sandor Szabo. Experimental gastric mucosal injury: laboratory models reveal mechanism of pathogenesis and new therapeutic strategies. USA; Faseb, 1992; 825-831.
42. M.M.Al-Harbi, S. Qureshi, M. Raza, M.M. Ahmed, M. Afzal, A.H. Shah. Gastric antiulcer and cytoprotective effect of Commiphora molmol in rats. Saudi Arabia; Ethnopharmacology, 1997; 141-150.
43. N. M. Agrawal. Epidemiology and prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug effects in the gastrointestinal tract. USA; British Journal of Rheumatology, 1995; 5-10.
44. Chi Hin Cho and Clive W. Ogle. The pharmacological differences and similarities between stress- and ethanol-induced gastric mucosal damage. USA; Pergamon Press, 1992; 1833-1842.
45. John L. Wallace and D. Nell Granger. The cellular and molecular basis of gastric mucosal defense. USA; Faseb., 1996; 731.
46. 新太陽社 編輯局 百科事典部. 原色最新醫療大百科辭典. 서울; 圖書出版 新太陽社, 1994; 197-198.
47. Lee S. Simon, MD. Biology and toxic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. USA; Lippincott-Raven Publishers, 1998; 153-158.
48. Ruth Stalnikowicz, M.D., and Daniel Rachmilewitz, M.D.. NSAID-induced gastroduodenal damage: is prevention needed?. New York; Raven Press, 1993; 238-243.
49. Tetsuo Arakawa, M.D., Ph.D., Kazuhide Higuchi,

- M.D.,Ph.D., Takashi Fukuda, M.D.,Ph.D., et al. Prostaglandins in the stomach: an update. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 1998; S1-S11.
50. Inoue K, Motonaga A, Dainaka J, et al. Effect of etodolac on prostaglandin E2 biosynthesis, active oxygen generation and bradykinin formation. Kyoto; Nippon Shinyaku, 1994; 457-462.
51. A.A. VAN Kolschoten, MD, F. Hagelen, F.C. Hillen, MD, L.P. Jager, MD, P. Zandberg, MD, and J. VAN Noordwijk, MD. Protective effects of prostaglandins against ulcerogenic activity of indomethacin during different stages of erosion development in rat stomach. USA; Plenum Publishing Corporation, 1983; 1127-1132.
52. Shinichi Kato, Takuya Hirata and Koji Takeuchi. Nitric oxide, prostaglandin and sensory neurons in gastric mucosal blood flow response during acid secretion in rats. USA; Gen. Pharmac vol.4, 1997; 513-519.
53. Koji Takeuchi, Phd, and Youichi Nobuhara, Ma. Inhibition of gastric motor activity by 16, 16-dimethyl prostaglandin E2(a possible explanation of cytoprotection). USA; Digestive Diseases and Sciences, vol.12, 1985; 1181-1188.
54. Andres Uribe, Marjo Kapraali, Mahbulb Alam, Charlotte Soderman and Elvar Theodorsson. Indomethacin influences regulatory peptides and increases DNA synthesis in the gastrointestinal tract of the rat. ISSN; Rapid Science Publishers, 1992; 665-673.
55. Koji Takeuchi, PhD, Shigeru Ueki, BS, and Susumu Okabe, PhD. Importance of gastric motility in the pathogenesis of indomethacin-induced gastric lesions in rats. USA; Digestive Diseases and Sciences, vol.31, No.10, 1986; 1114-1122.
56. A. Baumgarner H. R. Koelz, and F. Halter. Indomethacin and turnover of gastric mucosal cell in the rat. USA; the American Physiological Society, 1986; 830.