

## 백서에서 비스테로이드성 항염제에 의한 장관 손상과 장내세균전위에 대한 마스틱의 예방효과

중앙대학교 의과대학 내과학교실

허 채 · 김석원 · 김광진 · 김대원 · 김형준 · 도재혁 · 장세경

=Abstract=

### Protective effects of mastic in non-steroidal anti-inflammatory drug induced gut damage and bacterial translocation in a rat model

Chae Heo, M.D., Suk Won Kim, M.D., Kwang Jin Kim, M.D.,  
Dae Won Kim, M.D., Hyung Joon Kim, M.D.,  
Jae Hyuk Do, M.D. and Sae Kyung Chang, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chungang University, Seoul, Korea*

**Background** : NSAIDs induce gut damage and bacterial translocation throughout the entire gastrointestinal tract. The aim of the present study was to examine whether mastic, a natural resinous exudate obtained from the *Pistacia lentiscus* trees, can reduce diclofenac induced gut damage and bacterial translocation in rats.

**Methods** : 32 SD rats were divided into four groups: a control group, diclofenac group, diclofenac with 0.3 cc/kg mastic group and diclofenac with 1.0 cc/kg mastic group. Mastic oils were administered 3 hours before diclofenac administration (100 mg/kg orally ×2 days). Intestinal permeability, enteric aerobic bacterial counts in the distal ileum and cecum, intestinal adhesion, lipid peroxidation of distal ileum, and bacterial translocation to mesenteric lymph nodes, liver, spleen, kidney and heart were measured, respectively

**Results** : Diclofenac caused marked increase in intestinal permeability, enteric bacterial numbers in distal ileum and cecum, intestinal adhesion, lipid peroxidation of the distal ileum, and bacterial translocation to mesenteric lymph nodes, liver, spleen, kidney and heart of which event were reduced with Mastic coadminist. However mastic oil showed significant protective effects in 1.0 cc/kg dose.

**Conclusions** : Mastic was proven to have beneficial effects on preventing NSAID induced gut injury and bacterial translocation in a rat model. (Korean J Med 71:354-361, 2006)

**Key Words** : Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal, Adverse effects, Intestine, Bacterial translocation, Mastic

---

• Received : 2005. 12. 15.

• Accepted : 2006. 3. 27.

• Correspondence to : Sae Kyung Chang, M.D., Department of Internal Medicine, Chung-Ang University Hospital, #224-1, Heukseok-dong, Dongjak-gu, Seoul 156-755, Korea E-mail : mdskc@cau.ac.kr

\*This Research was supported by the Chung-Ang University Research Grants in 2005.

## 서 론

비스테로이드성 항염제(non-steroidal anti-inflammatory drug)는 항염, 진통, 해열, 항혈전효과로 인하여 전 세계적으로 흔히 사용되고 있는 약물이다. 이러한 작용 기전으로 심근경색과 뇌경색, 대장암의 예방과 알츠하이머병의 치료에도 효과가 있는 것으로 알려져 있다<sup>1)</sup>. 그러나 이러한 효능에도 불구하고 여러가지 부작용으로 사용의 제한을 받는 경우가 있으며, 가장 흔히 발생하는 부작용은 소화기계 합병증으로 출혈, 천공, 협착 등이다<sup>2)</sup>. 위장 및 십이지장과 같은 상부소화기계의 합병증은 상부위장관내시경 검사나 위장관 조영술로 비교적 용이하게 검사가 가능하여 소장이나 대장과 같은 하부장관에 비하여서는 많은 연구가 있었다.

최근에는 비스테로이드성 항염제에 의한 하부장관, 특히 소장손상에 대한 관심이 높아지고 있다. 일부에서는 상부위장관 보다 소장 손상의 발생이 오히려 높다고 주장되고 있으며<sup>3)</sup> 류마치스 관절염 치료를 위해 비스테로이드성 항염제를 투여 받은 환자의 40% 정도에서 소장의 장관출혈에 의한 철결핍성 빈혈이 발생한다<sup>4)</sup>. 또한 비스테로이드성 항염제를 투여 받은 환자의 70% 정도에서 소장의 염증과 함께 출혈 및 단백질 소실현상이 관찰된다<sup>5)</sup>. 비스테로이드성 항염제에 의한 장관손상은 장내 세균전위 유발에 따라 때로는 비대상성 심부전 환자에서 면역반응을 촉진하여 심부전 악화에 의한 입원기간의 증대를 유발할 수 있으며<sup>6)</sup> 복부 수술을 받는 환자에서 수술 전 비스테로이드성 항염제의 투여는 수술 또는 수술 후 장내세균전위와 내독소혈증을 유발한다<sup>8)</sup>.

그 동안 비스테로이드성 항염제로 인한 상부위장관의 합병증은 위산억제제 등에 의하여 치료되나 소장의 손상에는 대부분 효과가 없었으며, 최근에 선택적인 COX-2 억제제, nitric oxide를 형성하는 비스테로이드성 항염제 등이 소장 손상 발생을 억제하거나 피할 수 있다고 하나 임상적으로 아직 안전성과 효과가 입증되지 않은 실정이다<sup>1)</sup>. 이와 같은 이유로 비스테로이드성 항염제의 장관손상과 이차적으로 발생 할 수 있는 장내세균전위에 대한 새로운 치료법이나 물질이 필요한 실정이다. 특히 장기간 사용이 빈번한 비스테로이드성 항염제의 특성으로 볼 때 장관손상이나 장내세균전위 억제하는 물질도 장기한 투여가 필요하며, 약물보다 상대적으로 안전한 식품이나 기능성 식품이 더욱 더 효과적인 수도 있다.

지중해 연안국가에서는 고대 그리스시대부터 상복부 불편감이나 위통, 소화불량, 위궤양이 있을 때 마스틱(mastic)이라는 식품을 사용했다. 마스틱은 *Pistacia lentiscus* 나무의 줄기나 잎에서 채취되는 천연수지로 위궤양 및 십이지장 궤양 환자에서 증상을 경감시키고 궤양을 호전시키는 효과가 보고되어 있다<sup>7)</sup>. 마스틱의 상기효과에 대한 기전으로 동물실험에서 위산억제효과와 위장관세포의 보호 효과가 제시되어 있다<sup>8)</sup>. 또한 비스테로이드성 항염제에 의한 장관손상과 장내세균전위의 기전 중에 하나로 산화적 스트레스와 장내세균의 과증식이 제시되고 있는데, 마스틱은 여러 가지 항산화물질을 포함하고 있으며 세균류와 진균류에 대해서도 항세균 및 항진균 효과가 있다<sup>9)</sup>.

이에 저자들은 백서에서 비스테로이드성 항염제에 의한 장관손상과 장내세균전위에 대한 마스틱의 효과를 알아보았다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

7주령의 수컷 Sprague-Dowley 백서 32마리를 오리엔트 바이오(Orient Bio Co., Ltd., Seoul, Korea)에서 공급받아 실험 전 7일간 적응기간을 거쳤다. 백서의 사육시 12시간 간격으로 낮과 밤을 구별하였으며 사육 온도는 22±1℃로 유지하였고, 고형사료인 Basal diet 5755 (PMI Nutrition International, Inc., Richmond, CA, USA)와 물을 자유롭게 섭취하게 하였다. 백서들은 실험 시작 전 감염이나 기타 이상조건이 관찰되지 않았다. 백서들은 모두 4군으로 나누었으며 A군은 대조군, B군은 비스테로이드성 항염제 투여군, C군은 비스테로이드성 항염제 및 마스틱 오일 0.3 cc/kg 투여군, D군은 마스틱 오일 1.0 cc/kg 투여군 투여군으로 하였고, 각 군 당 8마리씩 배정하였다.

### 2. Diclofenac에 의한 장손상 유발 및 마스틱의 투여

백서들은 실험 기간동안 고형사료와 물을 자유롭게 섭취하게 하였으며 매일 물과 사료의 섭취량과 몸무게의 변화를 측정하였다. 밀망을 설치하여 배설물이나 깔짚 등 음식물이 아닌 것을 섭취하는 것을 방지하였다. 마스틱 투여군은 diclofenac 투여 시작 3시간 전에 마스틱 오일(Schweitz Korea Dist. Inc., Seoul, Korea)을 각

**Table 1. Grading criteria for severity of the intestinal adhesion**

| Grade | Severity of the intestinal adhesion  |
|-------|--|
| 1     | No adhesions   |
| 2     | Fine filmy adhesions localized to the area of injury, easily removed       |
| 3     | Moderate adhesions, difficult to separate                                  |
| 4     | Highly inseparable adhesions requiring extensive sharp surgical dissection |

각 0.3 cc/kg 및 1.0 cc/kg의 용량으로 2일간 연속으로 금속 경구 투여관을 이용하여 강제로 경구투여하였다. 대조군과 diclofenac 투여군은 대조약물로 생리식염수를 같은 방법으로 경구투여하였다. 비스테로이드성 항염제에 의한 장관손상은 diclofenac sodium (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA)을 100 mg/kg 용량으로 2일간 연속으로 강제 경구투여하여 유발하였다. Diclofenac sodium은 투여직전 백서의 무게를 측정하여 투여량을 계산한 다음 투여량의 약물을 개별의 2 mL 용량의 튜브에 넣고, 투여 직전 금속경구 투여관이 장착된 주사기를 이용하여 증류수 1.5 mL를 혼합하여 백서에 투여하였다.

### 3. 장투과성의 측정

Diclofenac 투여 48시간 후에 10 mg의 phenolsulfo-nphtalein (PSP, Sigma Chemical Co.)을 1 cc의 증류수에 녹여 금속 경구투여관을 이용하여 백서에 경구투여 후 대소변을 분리하여 채취할 수 있는 대사케이지 (metabolic cage)에서 PSP 투여 2시간 후부터 24시간 동안 소변을 수집하였다. 채집된 소변에서의 PSP 농도를 구하기 위하여 10 mL의 10% NaOH로 알칼리화시킨 후 100 mL의 증류수를 이용하여 부피를 보정한 후에 559 nm의 파장에서 분광광도계(Smartspect 300, Biorad, Hercules, CA, USA)로 측정하였다<sup>10)</sup>. 측정치를 계산하여 복용한 PSP 중 회수된 양을 백분율로 표시하였다.

### 4. 수술

장투과성 검사를 위한 24시간 소변 채취 후 백서는 ketamine hydrochloride 80 mg/kg 및 xylazine hydrochloride 8 mg/kg를 근주하여 마취한 후에 무균조작으로 복부를 정중양에서 절개하였다. 절개 직후 장관의 유착정도(표 1)를 관찰한 후 맹장으로부터 상방 20 cm의 회장에서 장 내용물을 500 mg을 채취하고 같은 부위에서 회장의 2 cm 정도를 채취하여 즉시 액체질소에 보관하였다. 이후 횡경막을 절개하고 심장에서 혈액을 채취

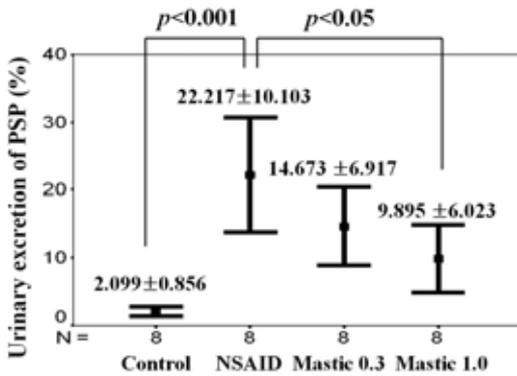
하여 백서를 사망시켰다. 장내세균전위 유무를 알아보기 위하여 무균조작으로 장간막 림프절, 간장, 비장, 신장 및 심장을 채취하였다.

### 5. 장내 호기성 세균수 및 장내세균전위에 대한 검사

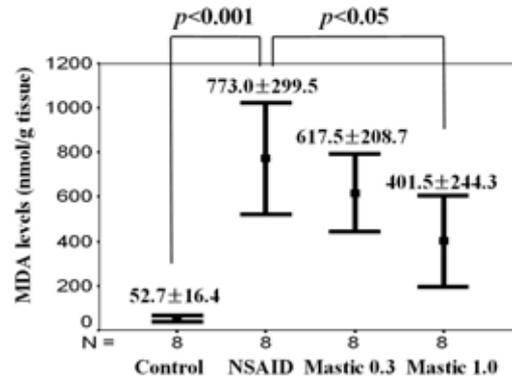
회장 및 맹장에서 획득한 장내용물 중 100 mg을 취하여 멸균된 생리식염수를 이용하여 연속적으로 10배씩 희석한 후 장내 호기성균수를 측정하기 위하여 혈액한천배지와 장내 그람 음성균수를 측정하기 위하여 MacConkey 한천배지에 접종하여 배양기에서 37°C로 24시간 동안 배양하였다. 배양 후에 자라난 균락수를 측정할 때에는 50~300개의 균락이 자라난 배지를 기준으로 측정하여 CFU (colony forming unit)/g으로 표시하였다. 장간막 림프절로의 장내세균전위를 알아보기 위하여 장간막 림프절, 간, 비장, 신장, 심장 100 mg을 소독된 Ten Broeck 조직파쇄기를 이용하여 균질화한 후 멸균된 생리식염수를 이용하여 연속적으로 10배씩 희석한 후 그람 음성균수를 측정하기 위하여 MacConkey 한천배지에 접종하여 배양기에서 37°C로 24시간 동안 배양하였다. 배양 후에 자라난 균락수를 측정할 때에는 50~300개의 균락이 자라난 배지를 기준으로 측정하여 CFU (colony forming unit)/g으로 표시하였다.

### 6. 소장 Malondialdehyde (MDA) 측정

소장의 산화적 손상을 알아보기 위하여 액체질소에 보관한 회장 중 100 mg을 10배의 0.1 M phosphate buffer를 가한 후 Ten Broeck 조직파쇄기를 이용하여 분쇄하여 조직 균질액을 제조하였다. Trichloric acid 0.3 g, thiobarbituric acid 75 mg, 1 N HCl 0.5 mL 및 BHT 0.8 mg이 함유된 혼합액 2 mL를 조직 균질액 1 mL와 혼합한 후 100°C의 항온조에서 15분간 반응시키고 냉각하였다. 반응액을 3000 rpm에서 15분간 원심분리하고 상등액을 취하여 분광광도계(Smartspect 300, Biorad,



**Figure 1.** The changes of intestinal permeability measured by 24 hour urinary excretion of phenolsulfonphthalein (PSP). Values are means±SD. Control, control group; NSAID, group with diclofenac; Mastic 0.3, group with diclofenac and mastic 0.3 cc/kg; Mastic 1.0, group with diclofenac and mastic 1.0 cc/kg



**Figure 2.** Malondialdehyde (MDA) levels in the small intestine. Values are means±SD. Control, control group; NSAID, group with diclofenac; Mastic 0.3, group with diclofenac and mastic 0.3 cc/kg; Mastic 1.0, group with diclofenac and mastic 1.0 cc/kg

Hercules, CA, USA)를 이용하여 535 nm에서 흡광도를 측정하여 MDA (malondialdehyde) 양을 구하였다. MDA는 5회 측정하여 이 중 가장 유사한 값 3개를 취하여 평균으로 구하였다. 표준물질로 1,1,3,3,-tetramethoxy propane을 사용하였으며 MDA양은 nmol/tissue로 표현하였다.

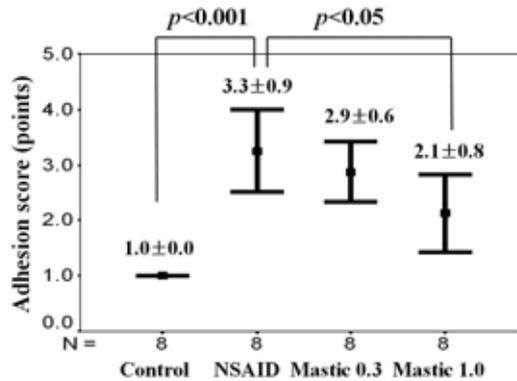
## 7. 통계 처리

모든 수치는 평균±표준편차로 표시되었으며 각 군간의 차이는 SPSS 11.0 프로그램(SPSS Inc, Chicago, IL, USA)를 이용하여 장투과성, 장내세균수, 장내세균전위, 소장 MDA는 Mann-Whitney test를 실시하여 *p* 값이 0.05 이하인 경우를 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

## 결 과

### 1. 장투과성

장관장벽의 손상을 측정하기 위한 PSP를 이용한 장투과성 검사는 대조군보다 diclofenac을 단독 투여한 군에서 10배 이상 증가조건을 보였다(*p*<0.001). 마스틱 0.3 cc/kg을 함께 투여한 군에서는 diclofenac을 단독 투여한 군에 비해 장투과성이 감소되었으나 통계학적 차이가 없었으며, 마스틱 1.0 cc/kg을 투여한 군에서는 diclofenac을 투여한 군보다 장투과성이 감소하였다



**Figure 3.** Scores of intestinal adhesion. Values are means±SD. Control, control group; NSAID, group with diclofenac; Mastic 0.3, group with diclofenac and mastic 0.3 cc/kg; Mastic 1.0, group with diclofenac and mastic 1.0 cc/kg.

(*p*<0.05)(그림 1).

### 2. 장관 유착

Diclofenac 투여군에서 대조군보다 장관 유착이 증가되어 해부 중에 수술도구를 이용하지 않으면 유착된 대부분의 장관이 분리되지 않았다. 마스틱 0.3 cc/kg을 함께 투여한 군에서는 diclofenac을 단독 투여한 군에 비해 감소되었으나 통계학적 차이가 없었으며, 마스틱 1.0 cc/kg을 투여한 군에서는 diclofenac을 투여한 군보다

**Table 2. Changes of the enteric bacterial numbers in the small Intestine and cecum**

| Trial population | Small intestine              |                               | Cecum                        |                               |
|------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
|                  | Total aerobes<br>(log CFU/g) | Gram negatives<br>(log CFU/g) | Total aerobes<br>(log CFU/g) | Gram negatives<br>(log CFU/g) |
| Control          | 6.044±1.710                  | 5.440±1.599                   | 8.678±0.507                  | 8.143±0.769                   |
| NSAID            | 9.215±0.299*                 | 9.142±0.340*                  | 9.848±0.432†                 | 9.688±0.439*                  |
| Mastic 0.3       | 8.971±1.136                  | 9.043±1.135                   | 9.594±0.259                  | 9.405±0.617                   |
| Mastic 1.0       | 8.766±0.524‡                 | 8.479±0.733§                  | 9.341±0.220‡                 | 9.047±0.397§                  |

Control, control group; NSAID, group with diclofenac; Mastic 0.3, group with diclofenac and mastic 0.3 cc/kg; Mastic 1.0, group with diclofenac and mastic 1.0 cc/kg

\* $p<0.001$  and † $p=0.001$  compared with control group

‡ $p<0.01$  and § $p<0.05$  compared with NSAID group

**Table 3. Bacterial colony counts obtained from culture of the mesenteric lymph node, liver, spleen, kidney and heart**

| Trial population | MLN<br>(log CFU/g) | Liver<br>(log CFU/g) | Spleen<br>(log CFU/g) | Kidney<br>(log CFU/g) | Heart<br>(log CFU/g)      |
|------------------|--------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|
| Control          | 2.210±1.903        | 2.868±1.383          | 1.775±2.137           | 3.327±1.304           | 1.335±1.894               |
| NSAID            | 7.208±0.515*       | 6.863±0.446*         | 7.515±0.543*          | 6.779±0.973*          | 6.564±1.225*              |
| Mastic 0.3       | 6.587±1.012        | 6.154±1.445          | 5.785±2.246           | 5.683±1.941           | 4.681±1.617 <sup>  </sup> |
| Mastic 1.0       | 5.034±1.172†       | 4.224±1.375†         | 3.752±2.508†          | 3.660±1.792‡          | 2.943±1.920§              |

MLN, mesenteric lymph node; Control, control group; NSAID, group with diclofenac; Mastic 0.3, group with diclofenac and mastic 0.3 cc/kg; Mastic 1.0, group with diclofenac and mastic 1.0 cc/kg

\* $p<0.001$  compared with control group

† $p<0.001$ , ‡ $p=0.001$ , § $p<0.01$  and <sup>||</sup> $p<0.05$  compared with NSAID group

장관의 유착이 감소하여 상당수에서 장관의 일부로부터 유착이 관찰되었으나 수술 도구를 이용하지 않고도 장관이 박리되었다(그림 3).

### 3. 장관 내 세균수

Diclofenac 단독 투여군에서 대조군보다 소장 및 맹장에서 호기성균 및 그람음성균의 과증식이 관찰되었다. 마스틱 0.3 cc/kg을 함께 투여한 군에서는 diclofenac을 단독 투여한 군에 비해 감소되었으나 통계학적 차이가 없었으며, 마스틱 1.0 cc/kg을 투여한 군에서는 diclofenac을 투여한 군보다 소장과 맹장 내 장내세균수가 감소하였다(표 2).

### 4. 장내세균전위

장간막 림프절, 간, 비장, 신장 및 심장으로의 장내세균전위를 관찰하기 위한 각 장기에서의 그람음성 세균수의 측정결과 diclofenac 투여군에서 대조군보다 그람음성 세균수의 증가를 관찰 할 수 있었다( $p<0.001$ ). 마

스틱 0.3 cc/kg을 함께 투여한 군에서는 diclofenac을 단독 투여한 군에 비해 diclofenac을 단독 투여한 군에 비해 감소되었으나 대부분 통계학적 차이가 없었으며, 마스틱 1.0 cc/kg을 투여한 군에서는 diclofenac을 투여한 군보다 장간막 림프절의 그람음성 세균수가 감소하였다(표 3).

### 5. 소장의 MDA의 변화

장관의 산화적 손상을 측정하기 위하여 측정한 MDA는 대조군보다 diclofenac을 단독 투여한 군에서 15배 이상 증가소견을 보였다( $p<0.001$ ). 마스틱 0.3 cc/kg을 함께 투여한 군에서는 diclofenac을 단독 투여한 군에 비해 감소되었으나 통계학적 차이가 없었으며, 마스틱 1.0 cc/kg을 투여한 군에서는 diclofenac을 투여한 군보다 MDA가 감소하였다( $p<0.05$ )(그림 2).

## 고 찰

비스테로이드성 항염제에 의한 장손상의 기전은 아직

정확히 확립되지는 않았으나 여러 가지 인자가 복합적으로 작용하여 발생하는 것으로 알려져 있다. 장관독성을 유발하는 인자로 장관 장벽기능의 상실에 의한 장투과성의 증가, 장내세균의 과증식, 중성구 침윤 및 약제의 장간순환 등이 제시되고 있다<sup>11)</sup>. 이전의 동물실험 결과들<sup>12-14)</sup>을 보면 장투과성의 증가는 장내의 세균이나 담즙, 체장액 등의 장관 내의 독소가 장관 상피세포로의 접근을 용이하게 하며, 약화된 면역기전들은 장내세균이나 독소들을 충분히 제거하지 못한 상태에서 부분적으로 작용하여 염증과 섬유화를 유발하게 된다.

그 동안 비스테로이드성 항염제에 의한 장투과성의 증가를 억제하기 위한 시도들이 있었다. 소장의 상피세포와 면역기능과 연관된 세포들에서 사용되는 주요 물질 중에 하나인 글루타민이나 재조합된 성장인자들이 비스테로이드성 항염제에 의한 장관의 장벽손상의 감소에 효과가 있을 것으로 생각하고 연구들이 이루어져 왔지만 그 효과가 아직 정확히 밝혀지지는 않았다<sup>15, 16)</sup>. 또한 장내세균의 과증식에 대하여 항생제를 사용하여 비스테로이드성 항염제에 의한 장손상을 억제하려는 시도가 있으며 혐기성 세균에 살균효과가 있는 metronidazole이 비스테로이드성 항염제에 의한 장투과성의 향진을 억제한다는 것이 보고되었다<sup>17)</sup>. 그러나 비스테로이드성 항염제를 이용한 동물의 소장손상 실험에서 혐기성균의 과증식이 관찰되지 않으며<sup>18)</sup> metronidazole이 산소라디칼의 제거능력이 있고 백혈구의 부착과 이주를 억제하는 작용 등이 있으므로, 이 약제의 장관에 대한 작용기전은 항균작용보다는 다른 기전일 가능성이 높다<sup>19, 20)</sup>.

마스틱은 국내에는 다소 생소한 물질이나 유럽의 지중해 연안이나 중동에서 과거에서부터 상부소화기 질환에 사용되었으며 감미료, 음료수, 식품첨가물로 사용된다. 이외에도 상처 부위의 감염 예방을 위해 사용되기도 한다<sup>8)</sup>. 마스틱의 성분과 작용기전에 대해서는 아직 정확히 규명되지 않았으나 항균작용이 증명되어 있으며 최근에는 항산화 물질이 포함되어 있음이 보고되고 있다. 마스틱은 *Helicobacter pylori*에 대한 생체의 실험에서 뛰어난 항생효과를 보이며<sup>21)</sup>, 임상에서 저용량으로 장기간 투여 시 위장내의 *Helicobacter pylori*의 양을 감소시키고 위염을 감소시켰다<sup>22)</sup>. 또한 *Pistacia lentiscus* 추출물은 황색포도상구균이나 대장균과 같은 세균과 캔디다를 비롯한 각종 진균류에 항균효과가 있다<sup>23, 24)</sup>. *Pistacia lentiscus* 추출물의 항산화 효과에 대한 보고들이 있는

데 *Pistacia lentiscus*의 잎에 풍부한 퀴산(quinic acid)의 물질자산염 에스테르(gallate ester)는 동물세포를 이용한 실험에서 산화적스트레스인 지질과산화물을 억제한다<sup>25)</sup>. *Pistacia lentiscus*에 함유되어 있는 플라보노이드인 미리세틴(myricetin)도 지질과산화물을 억제하는 효과가 있다<sup>26)</sup>. 비스테로이드성 항염제에 의한 장관의 산화적 스트레스는 장관손상과 함께 장내세균전위를 유발하며 항산화제에 의하여 산화적 스트레스가 억제되면 소장의 손상이 감소한다<sup>27)</sup>. 또한 비스테로이드성 항염제는 장관 용모의 솔 가장자리(brush border)에 산화적 스트레스를 유발하여 장관손상을 발생시킨다<sup>28)</sup>.

이번 연구에서는 이와 같은 마스틱의 항산화효과와 항균효과가 비스테로이드성 항염제에 의한 장관손상과 이차적으로 발생하는 장내세균전위를 억제할 수 있는지 알아보았다. 비스테로이드성 항염제의 투여는 대조군보다 장관에서의 지질과산화가 증가하였는데 마스틱의 저용량에서는 통계학적 차이를 보이지 않았다가 고용량에서 지질과산화의 감소를 보였다. 또한 장관손상을 나타내는 장투과성, 장관유착도 같은 양상을 보였다. 이와 같은 결과로 볼 때 마스틱은 백서에서 비스테로이드성 항염제에 의한 장관의 산화적 스트레스를 억제하며 이차적으로 장관손상을 감소시킨 것으로 생각할 수도 있다. 그러나 본 연구에서 측정된 지질과산화 이외의 다른 산화적 스트레스와 항산화 기전의 변화에 대한 조사가 추가적으로 필요하며 항산화 효과 이외에 소장 손상을 억제하는 다른 기전에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

또한 이번 연구에서 비스테로이드성 항염제에 의한 회장 및 맹장의 혐기성 세균 및 그람음성균의 과증식이 마스틱에 의하여 억제되었는데, 마스틱의 항균작용에 의해 세균의 과증식이 억제되었다고 할 수 있다. 마스틱은 비스테로이드성 항염제에 의한 여러 장기로의 장내세균전위를 억제하였는데 장내세균전위는 장내세균의 과증식과 연관성이 있지만 장관손상과 아주 밀접한 관계가 있으므로 마스틱의 장관손상의 억제와 항균효과가 장내세균전위를 억제하였다고 할 수 있다.

이러한 효능에도 불구하고 본 연구에서 백서에 비스테로이드성 항염제에 대한 효과를 보인 마스틱의 용량은 상당한 고용량이었는데 실제 마스틱은 향료로 사용할 정도로 독특한 향이 나며 이러한 이유로 임상에서 상당량의 투여는 제한적일 수 있다. 그러므로 마스틱의 정확한 기전과 추가적인 성분분리 및 효용성에 대한 연구

가 필요하다.

이상의 결과로 저자 등은 마스틱이 백서에서 비스테로이드성 항염제에 의한 장관손상 특히 산화적 스트레스를 줄이고 장내세균의 과증식을 억제하여 장관의 손상과 장내세균전위를 억제하는 효과가 있음을 규명하였다.

### 요 약

**목적** : 비스테로이드성 항염제는 전장관인 손상과 장내세균전위를 유발한다. 마스틱은 *Pistacia lentiscus*에서 얻어지는 수지로 위장관의 보호 효과와 항균작용이 있다고 알려져 있다. 이에 동물에서 비스테로이드성 항염제에 의한 장관 손상과 장내세균전위에 대한 마스틱의 효과를 알아보았다.

**방법** : 32마리의 백서를 대조군, 비스테로이드성 항염제 투여군, 마스틱 오일 0.3 cc/kg 및 1.0 cc/kg 병용투여군으로 나누었다. 비스테로이드성 항염제에 의한 장관손상은 diclofenac sodium을 100 mg/kg을 2일간 경구투여하여 유발하였고 상기 약물 투여 3시간 전에 마스틱 오일을 경구투여 하였다. 장관손상을 측정하기 위해 장투과성, 장관의 유착도 및 지질과산화물을 측정하였고 장관의 장내세균 과증식을 관찰하기 위해 원위부 회장과 맹장에서 장내세균수도 측정하였다. 장내세균전위를 관찰하기 위해 장간막립프절, 간, 비장, 신장, 심장에서의 그람음성균수를 측정하였다.

**결과** : 비스테로이드성 항염제의 투여는 장투과성과 장유착도 및 장관의 지질과산화가 증가하였으며 원위부 회장과 맹장에서 장내세균의 과증식을 유발하였다. 또한 장간막립프절, 간, 비장, 신장, 심장으로의 장내세균전위를 증가시켰다. 마스틱의 투여는 0.3 cc/kg 용량의 투여에서 장관의 손상, 장내세균의 과증식 및 장내세균전위를 감소시켰으나 통계학적으로 의미는 없었으며 1.0 cc/kg 용량의 투여에서 의미있게 개선되었다.

**결론** : 마스틱은 백서에서 비스테로이드성 항염제에 의한 장관손상과 장내세균전위를 예방하는 효과가 있었다.

**중심 단어** : 비스테로이드성 항염제, 부작용, 장관, 장내세균전위, 마스틱

### REFERENCES

- 1) Davies NM. *Review article: non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal permeability. Aliment Pharmacol Ther* 12:303-320, 1998
- 2) MacDonald TM, Morant SV, Robinson GC, Shield MJ, McGilchrist MM, Murray FE, McDevitt DG. *Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. BMJ* 315:1333-1337, 1997
- 3) Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ, Lee FD, Russell RI. *Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med* 327:749-754, 1992
- 4) Bjarnason I, Zanelli G, Prouse P, Smethurst P, Smith T, Levi S, Gumpel MJ, Levi AJ. *Blood and protein loss via small-intestinal inflammation induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet* 2:711-714, 1987
- 5) Rauchhaus M, Sharma R, Bolger A. *NSAIDs, intestinal cell integrity, and bacterial translocation in chronic heart failure. Arch Intern Med* 160:3004-3005, 2000
- 6) Brinkmann A, Wolf CF, Berger D, Kneiting E, Neumeister B, Buchler M, Radermacher P, Seeling W, Georgieff M. *Perioperative endotoxemia and bacterial translocation during major abdominal surgery: evidence for the protective effect of endogenous prostacyclin? Crit Care Med* 24:1293-1301, 1996
- 7) Al-Habbal MJ, Al-Habbal Z, Huwez FU. *A double-blind controlled clinical trial of mastic and placebo in the treatment of duodenal ulcer. Clin Exp Pharmacol Physiol* 11:541-544, 1984
- 8) Al-Said MS, Ageel AM, Parmar NS, Tariq M. *Evaluation of mastic, a crude drug obtained from Pistacia lentiscus for gastric and duodenal anti-ulcer activity. J Ethnopharmacol* 15:271-278, 1986
- 9) Magiatis P, Melliou E, Skaltsounis AL, Chinou IB, Mitaku S. *Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils of Pistacia lentiscus var. chia. Planta Med* 65:749-752, 1999
- 10) Nakamura J, Takada S, Ohtsuka N, Heya T, Yamamoto A, Kimura T, Sezaki H. *An assessment of indomethacin-induced gastrointestinal mucosal damage in-vivo: enhancement of urinary recovery after oral administration of phenolsulfonphthalein in rats. J Pharm Pharmacol* 35:369-372, 1983
- 11) Davies NM, Saleh JY, Skjodt NM. *Detection and prevention of NSAID-induced enteropathy. J Pharm Pharm Sci* 3:137-155, 2000

- 12) Reuter BK, Davies NM, Wallace JL. *Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: role of permeability, bacteria, and enterohepatic circulation. Gastroenterology* 112:109-117, 1997
- 13) Robert A, Asano T. *Resistance of germfree rats to indomethacin-induced intestinal lesions. Prostaglandins* 14:333-341, 1977
- 14) Wax J, Clinger WA, Varner P, Bass P, Winder CV. *Relationship of the enterohepatic cycle to ulcerogenesis in the rat small bowel with flufenamic acid. Gastroenterology* 58:772-780, 1970
- 15) Hond ED, Peeters M, Hiele M, Bulteel V, Ghoois Y, Rutgeerts P. *Effect of glutamine on the intestinal permeability changes induced by indomethacin in humans. Aliment Pharmacol Ther* 13:679-685, 1999
- 16) Playford RJ, Macdonald CE, Johnson WS. *Colostrum and milk-derived peptide growth factors for the treatment of gastrointestinal disorders. Am J Clin Nutr* 72:5-14, 2000
- 17) Davies GR, Wilkie ME, Rampton DS. *Effects of metronidazole and misoprostol on indomethacin-induced changes in intestinal permeability. Dig Dis Sci* 38:417-425, 1993
- 18) Robert A, Asano T. *Resistance of germfree rats to indomethacin-induced intestinal lesions. Prostaglandins* 14:333-341, 1977
- 19) Akamatsu H, Oguchi M, Nishijima S, Asada Y, Takahashi M, Ushijima T, Niwa Y. *The inhibition of free radical generation by human neutrophils through the synergistic effects of metronidazole with palmitoleic acid: a possible mechanism of action of metronidazole in rosacea and acne. Arch Dermatol Res* 282:449-454, 1990
- 20) Arndt H, Paltizsch KD, Grisham MB, Granger DN. *Metronidazole inhibits leukocyte endothelial cell adhesion in rat mesenteric venules. Gastroenterology* 106:1271-1276, 1994
- 21) Huwez FU, Thirlwell D, Cockayne A, Ala'Aldeen DA. *Mastic gum kills Helicobacter pylori. N Engl J Med* 339:1946, 1998
- 22) 노임환, 남승우, 명나혜, 김정택, 신지현. *Helicobacter pylori*성 위염에 대한 Mastic Gum의 효과. *대한소화기학회지* 41:279-285, 2003
- 23) Kordali S, Cakir A, Zengin H, Duru ME. *Antifungal activities of the leaves of three Pistacia species grown in Turkey. Fitoterapia* 74:164-167, 2003
- 24) Iauk L, Ragusa S, Rapisarda A, Franco S, Nicolosi VM. *In vitro antimicrobial activity of Pistacia lentiscus L. extracts: preliminary report. J Chemother* 8:207-209, 1996
- 25) Baratto MC, Tattini M, Galardi C, Pinelli P, Romani A, Visioli F, Basosi R, Pogni R. *Antioxidant activity of galloyl quinic derivatives isolated from P. lentiscus leaves. Free Radic Res* 37:405-412, 2003
- 26) Romani A, Pinelli P, Galardi C, Mulinacci N, Tattini M. *Identification and quantification of galloyl derivatives, flavonoid glycosides and anthocyanins in leaves of Pistacia lentiscus L. Phytochem Anal* 13:79-86, 2002
- 27) Mizoguchi H, Ogawa Y, Kanatsu K, Tanaka A, Kato S, Takeuchi K. *Protective effect of rebamipide on indomethacin-induced intestinal damage in rats. J Gastroenterol Hepatol* 16:1112-1119, 2001
- 28) Basivireddy J, Jacob M, Ramamoorthy P, Pulimood AB, Balasubramanian KA. *Indomethacin-induced free radical-mediated changes in the intestinal brush border membranes. Biochem Pharmacol* 65:683-695, 2003