흰쥐에서 급성 구속 스트레스에 의해 유발된 식이억제에 대한 DA-9701의 효과

김용성^{1,5}, 이문영^{2,5}, 박종설¹, 최을식^{2,5}, 김민섭², 박성훈³, 류한승^{4,5}, 최석채^{4,5}

원광대학교 의과대학 산본병원 소화기내과¹, 원광대학교 의과대학 생리학교실 및 원광대학교 의과연구소²,
원광대학교 의과대학 영상의학교실 및 대사성질환연구소³, 원광대학교병원 소화기내과⁴, 원광대학교 소화기질환연구소⁵

Effect of DA-9701 on Feeding Inhibition Induced by Acute Restraint Stress in Rats

Yong Sung Kim^{1,5}, Moon Young Lee^{2,5}, Jong Seol Park¹, Eul Sig Choi^{2,5}, Min Seob Kim², Seong Hoon Park³,
Han-Seung Ryu^{4,5}, Suck Chei Choi^{4,5}

Department of Gastroenterology, Wonkwang University Sanbon Hospital¹, Gunpo, Department of Physiology and Institute of Wonkwang Medical Science, Wonkwang University School of Medicine², Department of Radiology and Institute for Metabolic Disease, Wonkwang University³, Department of Gastroenterology, Wonkwang University Hospital⁴, Wonkwang Digestive Disease Research Institute, Wonkwang University⁵, Iksan, Korea

Background/Aims: Stress has a role in the pathogenesis of functional dyspepsia (FD) and influences food intake in humans and animals. Prokinetic drugs have been used in FD, and some of these drugs reverse the feeding inhibition (FI) induced by acute restraint stress in rats. We aimed to evaluate the effect of DA-9701 on FI induced by acute restraint in rats.

Materials and Methods: Male Sprague-Dawley rats were divided into 6 groups: Control (no stress), Stress+vehicle, and Stress+DA-9701 at doses of 1, 3, 10, and 30 mg/kg ($n=6\sim7$). DA-9701 or vehicle was administered through gastric gavage 45 minutes before stress. After 60 minutes of stress, pre-weighed chow was given and the weight of remaining food was measured 30 and 60 minutes later. The effect of DA-9701 on FI was compared after pretreatment with WAY100635, a 5HT_{1A} antagonist.

Results: The restraint stress group had significantly less food intake than the control group. After feeding, rats given 1 and 3 mg/kg of DA-9701 showed increased food intake at 60 minutes, but this was not statistically significant. Rats given 10 mg/kg of DA-9701 showed significantly increased food intake at 30 minutes and 60 minutes ($P<0.05$). Interestingly, rats given 30 mg/kg of DA-9701 showed a significant decrease in food intake, similar to that of the vehicle group. The beneficial effect of 10 mg/kg of DA-9701 on FI was abolished by the pretreatment with WAY100635.

Conclusions: Acute restraint stress reduced food intake in rats and pretreatment with DA-9701 improved stress-induced FI. (Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2018;18:50-55)

Key Words: DA-9701; Dyspepsia; Eating; Rats; Stress, physiological

서론

스트레스는 기능성소화불량 발생기전의 중요한 원인 중 하나이며 음식 섭취량에도 영향을 미친다. 또한 기능성소화불량증과 같은 질환이 없는 경우에도 스트레스를 받은 후 식욕이 감퇴하는 것을 흔히 경험할 수 있다.¹ 위산분비 억제제와 위장관 운동 촉진제는 기능성소화불량증 치료에 일차적으로 사용되는 약제로서 이중 위장관 운동 촉진제는 저하된 위배출 개선과 함

께 일부 위적응 장애도 개선시켰다.²⁻⁴ 최근 기능성소화불량에 효과가 있다고 알려진 acotiamide는 동물실험에서 급성 구속 스트레스에 의한 식이감소를 호전시켰다.⁵ 국내에서 개발된 DA-9701 (Motilitone®; Dong-A ST, Seoul, Korea)는 현호색과(Corydalis Tuber)과 견우자(Pharbitis Semen)에서 추출한 위장관 운동 촉진제로 기능성 소화불량의 치료에 사용되고 있다.⁶ DA-9701은 D₂ 수용체 억제와 5-HT_{1A}, HT_{1B}, 5-HT₄, 및 adrenergic α_2 수용체 항진과 같은 여러 기전을 통해 위장관 운동에 다양한 효과를 나타낸다.⁷ DA-9701에 대한 이전의 동물실험 결과를 보면, 쥐를 이용한 실험에서 스트레스에 의한 위배출 감소나 수술 후 장마비를 개선시켰고, 비글견을 이용한 실험에서는 위적응을 개선시켰음이 보고되었다.^{8,9} 인간을 대상으로 magnetic resonance imaging을 이용한 연구에서도 DA-9701 투여에 의해 전체 위용적의 변화는 없으나 근위부 대

Received: July 18, 2017 Revised: September 3, 2017 Accepted: September 4, 2017

Corresponding author: Moon Young Lee

Department of Physiology, Institute of Wonkwang Medical Science, and Wonkwang Digestive Disease Research Institute, Wonkwang University School of Medicine, 460 Iksan-daero, Iksan 54538, Korea

Tel: +82-63-8506774, Fax: +82-63-8526108, E-mail: lmy6774@hanmail.net

This work was supported by Korea Wild Plants Project Fund 2008~2009.

원위부 위 용적비를 늘리는 것이 확인되었다.⁴ 지금까지의 DA-9701에 대한 전임상 연구들은 주로 위장관 기능의 변화를 측정하는 실험이 수행되어왔으나, 실제 임상에서 흔히 경험하는 급성 스트레스 후 식이감소와 같은 증상의 개선에 대한 연구는 없었다. 이에 이번 연구에서는 흰쥐에서 구속스트레스로 유발된 식이감소에 대하여 DA-9701이 미치는 효과를 농도 및 시간 변화에 따라 관찰하고, 길항제를 이용하여 이에 대한 작용 기전을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 및 약물

실험동물은 체중 250~300 g의 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐(Samtako, Anseong, Korea)를 사용하였다. 일주일간의 적응기간이 지난 후 동물을 무작위로 대조군(No stress+부형제 [vehicle]), 스트레스 단독군(Stress+부형제), 스트레스+DA 1 mg/kg군, 스트레스+DA 3 mg/kg군, 스트레스+DA 10 mg/kg군, 스트레스+DA 30 mg/kg군으로 각각 나누어 실험을 진행하였고 각 군당 6~7마리의 쥐를 사용하였다.

2. 약물

DA-9701은 동아제약(Dong-A ST, Seoul, Korea)에서 추출하여 제조한 원료를 사용하였다. 분말형태의 DA-9701 원료를 증류수에 희석시켜 사용하였으며, 약물 농도에 관계없이 경구 주입량이 체중 300 g당 1 mL가 되도록 각 농도별로 미리 만들어 놓고 실험시 경구 투여용 카테터(feeding catheter; Kent Scientific Co., Torrington, CT, USA)를 통해 위장 내로 직접 주입하였다. 선택적 5HT_{1A} 길항제는 WAY100635 (Tocris,

Bristol, United Kingdom)를 구입하여 사용하였다.

3. 스트레스 방법

스트레스 실험 전 각 동물에 대해 물만 공급하고 24시간 동안 금식을 시킨 후 실험 당일 아침 경구로 부형제 또는 서로 다른 용량의 DA-9701을 경구로 주입하였다. 경구 주입 45분 후에 원통형의 플라스틱 구속 케이지에 쥐를 넣고 45도로 기울여 한 시간 동안 구속스트레스를 가하였다. 스트레스 직후 미리 무게를 측정한 먹이를 주고 30분과 60분에 남아있는 먹이의 무게를 측정하여 처음 먹이의 무게와 차이를 구하는 방식으로 각 시간별로 먹은 양을 측정하였다(Fig. 1A). 각각의 동물에서 섭취한 먹이의 무게를 몸무게로 나누어 체중 100 g당 섭취한 먹이량을 구하였다(g/100 g of body weight). 실험과 관련된 모든 사항은 원광대학교 실험동물 관리위원회 심의를 통과하여 시행되었다(No. WKU14-60).

4. Micro-computed tomography

스트레스 후 먹이섭취 직후 위용적을 측정하기 위해서 대조군, 스트레스군, DA-9701 전처치군 각각 한 마리씩 소동물용으로 특수 제작된 micro-computed tomography (micro-CT)인 NRF POLARIS-G90 (Nanofocus Ray, Iksan, Korea)를 이용해 3-dimensional (3D)-CT 영상을 얻었다. 3D-CT 영상에서 섭취한 위장 내 음식물이 분명하게 분리될 수 있도록 분쇄한 일반 사료에 CT용 조영제를 섞고 다시 원래의 펠렛 모양으로 굳게 한 먹이를 사용하였다. 상기 기술한 것과 동일하게 스트레스를 적용한 후 각 동물에게 조영제가 섞인 먹이를 제공하고 한 시간 동안 먹게 하였다. 먹이 제공 60분 후에 isoflurane을 이용한 흡입마취하에서 양와위로 복부 CT를 시행하고 위장

Fig. 1. Experimental protocols. (A) Protocol to investigate the effect of DA-9701 on feeding inhibition after acute restraint stress. (B) Protocol to investigate the role of 5HT_{1A} receptor in the effect of DA-9701 on feeding inhibition. Weight of food consumed in 30 minutes=amount A-amount B. Weight of food consumed in 1 hour=amount A-amount C. PO, per oral; SC, subcutaneous injection.

내에 위치한 조영제 섞인 음식물을 3차원으로 재구성한 후 용적을 측정하여 비교하였다(Fig. 2).

5. 5HT_{1A} 수용체 효과 연관성 실험

DA-9701의 효과가 5HT_{1A} 수용체와 연관이 있는지 확인하기 위해 생리식염수 혹은 5HT_{1A} 수용체 길항제인 WAY-

Fig. 2. Micro-computed tomography (CT). After eating food containing radiocontrast agent, micro-CT was performed in supine position under isoflurane anesthesia.

100635를 피하로 투여하고 15분 후에 DA-9701 경구로 주입하였다. DA-9701 경구 투여 후 45분 뒤에 앞에서 기술한 것과 동일하게 한 시간 동안 스트레스를 가하고, 이어서 먹이를 제공하여 30분과 60분에 먹은 양을 측정하였다(Fig. 1B).

6. 통계

모든 자료의 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 24.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였고, 통계적 유의 수준은 0.05 미만으로 정하였다. 시간별 차이를 분석하기 위해서 paired t-test를 사용하였으며, 각 군간 비교를 위해서는 one-way ANOVA 및 least significant difference *post hoc* test를 시행하였다.

결 과

1. 스트레스로 유발된 식이 감소에 대한 DA-9701의 효과

수컷 Sprague-Dawley 흰쥐에게 한 시간 동안 구속스트레스를 준 경우 스트레스를 가하지 않았던 대조군에 비해 먹이 섭취량이 유의하게 감소하였고, 스트레스를 주기 전 DA-9701을 미리 투여하면 스트레스에 의한 식이감소 효과가 개선되었다. 먹이를 제공한 후 30분에 측정된 먹이 섭취량은 스트레스 단독군의 쥐는 유의하게 감소하였으나 DA-9701 투여군의 경우 모든 용량에서 스트레스를 주지 않은 대조군과 통계적 차이가 없

Fig. 3. Effect of DA-9701 on feeding inhibition for 30 and 60 minutes after acute restraint stress. (A) At 30 minutes after feeding, the amount of food intake was significantly lower in the stress-only group. There was no statistical difference in food intake between control and DA-9701 groups. (B) At 60 minutes after feeding, rats in the stress-only group and the 30 mg/kg DA-9701 group showed significantly less food intake than the control group. Rats in the 1 mg/kg and 3 mg/kg DA-9701 groups showed higher food intake than the stress-only group, but this was not statistically significant. Rats in the 10 mg/kg DA-9701 group showed significantly greater food intake. BW, body weight. ^a*P* < 0.05 compared to the no-stress group. Analysis of variance (ANOVA), *post hoc* least significant difference test.

었다(Fig. 3A). 먹이 제공 60분 후에 측정된 먹이 섭취량은 스트레스 단독군과 DA-9701을 1 mg/kg 및 3 mg/kg으로 투여한 경우 스트레스를 주지 않은 대조군에 비해 유의하게 적었다. 그러나 DA-9701을 10 mg/kg으로 투여한 경우 스트레스를 받지 않은 대조군과 통계적 차이가 없어 스트레스에 의한 식이감소 효과를 유의하게 개선시키는 것이 확인되었다(Fig. 3B). 흥미롭게도 DA-9701을 고용량인 30 mg/kg으로 투여한 군은 스트레스 단독군과 비슷한 정도로 적은 양의 먹이를 섭취하여 오히려 효과가 감소되는 것으로 나타났다. 먹이 섭취 시작 후 30분에서 60분 사이의 섭취량 변화를 비교해보면 스트레스 단독군은 30분과 60분 사이 섭취량의 유의한 변화가 없으나, 대조군이나 DA-9701을 투여한 군에서는 30분에 비해 60분의 섭취량이 유의하게 증가된 것으로 나타나 스트레스만 받은 경우에 비해 더 지속적으로 먹이를 섭취하는 것이 관찰되었다(Fig. 4).

2. 소동물용 Micro-CT를 이용한 위용적 측정 실험

DA-9701 투여에 의해 먹는 양이 증가된 상황에서 위의 용적을 평가하기 위해 소동물용 micro-CT를 이용하여 음식물이 차 있는 위의 용적을 측정하였다. 스트레스를 가하지 않았던 대조군의 식후 60분 위용적은 5.14 cm^3 였고 스트레스를 받은 쥐의 경우 위용적이 대조군의 약 26%인 1.34 cm^3 로 감소하였다. DA-9701을 3 mg/kg으로 투여받은 후 스트레스를 받은 쥐의 위용적은 대조군의 약 84%인 4.33 cm^3 로 측정되어 스트레스군(26%)에 비해 현저히 증가하였으며 대조군에 근접한 값을 보였다(Fig. 5).

3. 5HT_{1A} 수용체 길항제 효과

생리식염수 전처치 후에 DA-9701을 스트레스 유발성 식이 억제 개선에 가장 효과적이었던 10 mg/kg으로 투여한 경우 먹이 섭취량이 대조군과 차이가 없었다. 그러나 5HT_{1A} 수용체의 선택적 길항제인 WAY100635를 전처치하고 DA-9701을 투여한 경우 30분 및 60분 모두 유의하게 대조군보다 섭취량이 적었다(Table 1).

Fig. 4. Differences in food consumed in 30 and 60 minutes. The no-stress group and all DA-9701 groups showed sustained food intake from 30 minutes to 60 minutes. However, the stress-only group showed no statistical difference in food consumed in 30 and 60 minutes. ^a $P < 0.05$ comparison between 30 and 60 minutes in each group, paired t-test.

Fig. 5. Three-dimensional computed tomography image showed that the gastric volume of the stressed rat was smaller than that of the non-stressed rat. However, the gastric volume of the rat pretreated with DA-9701 was comparable with that of the non-stressed rat.

Table 1. Effect of 5HT_{1A} Antagonist on DA-9701 Activity for Feeding Inhibition after ARS in Rat

Group	n	Food intake			
		30 min		60 min	
		g/100 g BW	P value	g/100 g BW	P value
No stress+SC saline	5	1.02±0.34		1.51±0.32	
ARS+SC saline+DA-9701 (10 mg/kg)	7	0.79±0.21	0.276	1.19±0.56	0.246
ARS+WAY100635+DA-9701 (10 mg/kg)	8	0.46±0.44	0.012	0.89±0.60	0.033

Values are presented as number only or mean±standard deviation.

ARS, acute restraint stress; SC, subcutaneous injection.

P value, compared with No stress+SC saline group. ANOVA, *post hoc* least significant difference test.

고 찰

이번 연구에서는 흰쥐에서 위장관 운동 촉진제인 DA-9701이 급성 구속 스트레스에 의해 유발된 식이감소를 개선시키는 것을 확인하였으며 이러한 효과는 5HT_{1A} 수용체와 일부 연관되어 있는 것으로 나타났다. 스트레스가 식이 섭취량에 미치는 영향은 일관되지 않아서 동물실험 및 사람을 대상으로 한 연구에서 스트레스 후 식사량이 감소한다는 연구가 있는 반면 변화가 없거나 오히려 증가된다는 결과도 있다. 이러한 반응은 실험 동물의 종류나 스트레스 종류, 정도, 기간에 따라 다른데,^{1,10} 이번 연구에서는 Sprague-Dawley계 흰쥐가 급성구속 스트레스에 노출되는 경우 스트레스 후 30분 및 60분까지 유의하게 먹는 양이 감소하는 것을 확인할 수 있었다. 급성 스트레스에 의해 식이가 감소하는 기전으로는 위배출 감소와 위적응 장애가 제시되고 있다. 이번 실험에서 약제 투여가 없는 스트레스 단독군에 비해 DA-9701을 투여한 군에서는 30분 이후에도 60분까지 섭취량의 증가가 지속되는 것이 관찰되었고, 동물용 3D micro-CT를 이용한 측정 결과 위용적이 증가되어 있는 것을 관찰할 수 있었다. 이 결과는 DA-9701이 위배출능의 증가뿐 아니라 위적응 개선에도 영향을 미쳐 먹는 양이 정상적으로 회복되었을 가능성을 시사한다.

위저부에서 발생하는 위적응 현상은 외인성의 미주신경 반사와 내인성 비미주신경 반사가 모두 관여하는 복잡한 과정이다. 이 과정에 nitric oxide, adenosine 5'-triphosphate, vasoactive intestinal polypeptide 등의 신경전달물질이 관여하는 것으로 알려져 있고 5HT_{1A} 수용체도 위적응을 증가시킨다.^{11,12} DA-9701의 위저부 이완에 대한 실험은 Sprague-Dawley 흰쥐와 비글견에서 보고 되었다. 위근육 절편을 이용한 실험으로 DA-9701 위저부를 이완시키는 과정에 nitrergic pathway가 작용한다는 것이 증명되었고,¹³ Ketamine 마취 하에 barostat을 이용한 실험으로 DA-9701의 주성분인 tetrahydroberberine이 5HT_{1A} 수용체에 작용하여 근위부 위를 이완시키는 것이 확인

되었다.¹⁴ 이번 연구에서는 이전 연구와 달리 마취제를 이용하지 않았고, 5HT_{1A} 수용체 길항제인 WAY100635를 전처치하면 식이억제 개선에 가장 효과적이었던 DA-9701 10 mg/kg의 효과가 소실되는 것을 확인할 수 있었다. 이는 이전 연구 결과¹⁴를 고려할 때 DA-9701의 효과는 Sprague-Dawley 흰쥐에서도 5HT_{1A} 수용체에 작용하여 일부 효과가 나타나는 것으로 생각된다.

기능성소화불량증 환자의 증상개선이나 스트레스 유발성 식이억제를 개선하는 데 위적응 개선뿐만 아니라 위배출의 개선도 중요하다고 알려져 있다.⁵ 특히 5HT₄ 수용체는 위배출 증가 외에 근위부 위적응에도 작용할 수 있는데 최근 선택적 5HT₄ 수용체인 mosapride가 위적응을 개선시킨다는 것이 사람을 대상으로 한 연구를 통해 증명되었다.³ 그러므로 DA-9701이 스트레스 유발성 식이억제를 개선하는 현상을 하나의 기전만으로 설명하기는 어렵고 여러 수용체가 다양하게 활성화되면서 이로 인해 위적응이나 위배출과 같은 위의 다양한 기전이 종합적으로 관여하면서 식이억제 증상이 개선되는 것으로 추정할 수 있다.

이번 연구에서 DA-9701을 고용량인 30 mg/kg으로 투여하면 오히려 스트레스 단독군과 비슷한 정도로 먹는 양이 감소하는 것을 관찰 할 수 있었다. 그 이유는 불분명하나 DA-9701이 다양한 수용체에 작용하여 위배출 개선, 대장운동성 증가 등의 효과를 일으키는 점을 고려하면^{15,16} 고용량에서 5HT_{1A} 이외의 다른 수용체를 통한 위장관 운동성의 변화가 위저부 이완 효과를 상쇄시켰을 가능성도 추정해볼 수 있다.¹⁵ 세로토닌 수용체에 작용하는 위장관 운동 항진제들이 흔히 bell-shape dose response curve를 나타낸다.¹⁷ 그 기전은 분명하지 않지만 단일 화합물이라고 하더라도 용량에 따라 서로 다른 수용체가 활성화 될 수 있고, 또 한 약제에 다양한 수용체에 작용하는 물질이 섞여 있는 경우 이런 반응이 나타날 수 있다.¹⁸ 때로는 용량에 따라 반대의 결과가 나타나기도 하는데 mosapride의 경우 0.1~3 mg/kg으로 투여하면 용량 의존적으로 위배출을 증가시키지만 30 mg/kg의 고용량에서는 위배출이 감소된다.¹⁹ 이것

은 저용량의 mosapride가 5HT₄ 수용체 항진으로 위배출을 증가시키지만 고용량에서는 5HT₃ 길항효과가 있는 대사물 M1의 효과가 커지기 때문이다.¹⁸

이 연구의 제한점으로는 기술상의 문제로 micro-CT 실험을 모든 개체에서 수행하지 못하여 위용적 변화에 대한 간접적인 증거 외에 통계적인 데이터를 제시하지 못한 점과 DA-9701이 작용하는 여러 수용체에 대한 실험을 동시에 수행하지 못해 위 적응 외에도 5HT₄ 수용체를 통한 위배출의 개선이나 다른 수용체를 통한 기전이 얼마나 식이억제를 개선하는 데 영향을 주는지 확인하지 못하였다는 점이다. 향후 같은 종의 소동물을 이용하여 다른 수용체가 연관된 기전을 확인할 필요가 있다.

결론적으로 흰쥐에서 급성 구속스트레스가 먹이 섭취량을 유의하게 억제시키며, DA-9701을 미리 투여하면 스트레스 유발성 식이억제를 예방할 수 있음을 확인하였다. 향후 DA-9701은 스트레스 연관 위장증상이나 스트레스와 연관이 많은 기능성 소화불량의 치료에 유용하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Torres SJ, Nowson CA. Relationship between stress, eating behavior, and obesity. *Nutrition* 2007;23:887-894.
- Jee SR, Jung HK, Min BH, et al. Guidelines for the treatment of functional dyspepsia. *Korean J Gastroenterol* 2011;57:67-81.
- Amano T, Ariga H, Kurematsu A, et al. Effect of 5-hydroxytryptamine receptor 4 agonist mosapride on human gastric accommodation. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:1303-1309.
- Min YW, Min BH, Kim S, Choi D, Rhee PL. Effect of DA-9701 on gastric motor function assessed by magnetic resonance imaging in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One* 2015;10:e0138927.
- Seto K, Sasaki T, Katsunuma K, Kobayashi N, Tanaka K, Tack J. Acotiamide hydrochloride (Z-338), a novel prokinetic agent, restores delayed gastric emptying and feeding inhibition induced by restraint stress in rats. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:1051-1059.
- Choi MG, Rhee PL, Park H, et al. Randomized, controlled, multi-center trial: comparing the safety and efficacy of DA-9701 and itopride hydrochloride in patients with functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil* 2015;21:414-422.
- Kwon YS, Son M. DA-9701: a new multi-acting drug for the treatment of functional dyspepsia. *Biomol Ther (Seoul)* 2013;21:181-189.
- Jung YS, Kim MY, Lee HS, Park SL, Lee KJ. Effect of DA-9701, a novel prokinetic agent, on stress-induced delayed gastric emptying and hormonal changes in rats. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:254-259, e166.
- Kim ER, Min BH, Lee SO, Lee TH, Son M, Rhee PL. Effects of DA-9701, a novel prokinetic agent, on gastric accommodation in conscious dogs. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:766-772.
- Calvez J, Fromentin G, Nadkarni N, et al. Inhibition of food intake induced by acute stress in rats is due to satiation effects. *Physiol Behav* 2011;104:675-683.
- Lefebvre RA. Non-adrenergic non-cholinergic neurotransmission in the proximal stomach. *Gen Pharmacol* 1993;24:257-266.
- Boeckxstaens GE, Pelckmans PA. Nitric oxide and the non-adrenergic non-cholinergic neurotransmission. *Comp Biochem Physiol A Physiol* 1997;118:925-937.
- Min YW, Ko EJ, Lee JY, et al. Nitric pathway is the major mechanism for the effect of DA-9701 on the rat gastric fundus relaxation. *J Neurogastroenterol Motil* 2014;20:318-325.
- Lee TH, Kim KH, Lee SO, Lee KR, Son M, Jin M. Tetrahydroberberine, an isoquinoline alkaloid isolated from corydalis tuber, enhances gastrointestinal motor function. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;338:917-924.
- Lee TH, Choi JJ, Kim DH, et al. Gastroprokinetic effects of DA-9701, a new prokinetic agent formulated with Pharbitis Semen and Corydalis Tuber. *Phytomedicine* 2008;15:836-843.
- Lim CH, Choi MG, Park H, Baeg MK, Park JM. Effect of DA-9701 on gastric emptying in a mouse model: assessment by ¹³C-octanoic acid breath test. *World J Gastroenterol* 2013;19:4380-4385.
- Scott LJ, Perry CM. Tegaserod. *Drugs* 1999;58:491-496; discussion 497-498.
- Kasai M. A comment on the analysis of bell-shaped dose-response curves. *Jpn J Physiol* 1998;48:91-93.
- Uchida M, Yamato S, Shimizu K, Amano T, Ariga H. Dual role of mosapride citrate hydrate on the gastric emptying evaluated by the breath test in conscious rats. *J Pharmacol Sci* 2013;121:282-287.