

실험적 대장염에서 Tripotassium Dicitrato Bismuthate의 효과

충남대학교 의과대학 외과학교실 및 해부병리학교실*

송 인 상 · 송 규 상* · 설 지 영
장 일 성 · 배 진 선 · 윤 완 희

= Abstract =

Effect of Tripotassium Dicitrato Bismuthate on Experimental Colitis in the Rat

In-Sang Song, M.D., Kyu-Sang Song, M.D.*, Ji-Young Sul, M.D.
Eil-Sung Chang, M.D., Jin-Sun Bae, M.D. and Wan-Hee Yoon M.D.

Department of General Surgery and Pathology, College of Medicine, Chungnam National University*

Sulfasalazine and corticosteroid have been used mainly for medical therapy of ulcerative colitis. But, Approximately one-third of patients fails to go into complete remission and these drugs have potential adverse effects. These problems have prompted the search for new, effective and less toxic agents. The authors, therefore, assessed effects of TDB, which is very effective in the treatment of upper gastrointestinal inflammation and ulceration, on colonic mucosa in experimental colitis in rats. Experimental colitis was produced in rats by rectal instillation of 1 ml of 10% acetic acids, and 1.5 ml(9 mg) TDB was then administrated twice daily for various lengths of time. TDB-treated animals and controls were killed after 3, 7 or 11 days. The distal colons were studied macroscopically and histologically.

Colonic lesion scores in TDB-treated group were significantly reduced on the 7th days after induction of colitis($P < 0.05$). The number of infiltrated neutrophils in the colonic submucosa in TDB-treated group was significantly decreased on the 11th days after induction of colitis($P < 0.001$). But, the histologic scores between both groups did not differ significantly. The present study, therefore, suggests that there might be a role in the treatment of colitis.

Key Words: Ulcerative colitis, TDB

서 론

활동성 궤양성 대장염은 점막 및 점막하층에 다핵백

혈구의 침윤을 특징으로 하며 이러한 침윤과 함께 세포의 기질의 파괴, 부종, 상피세포 괴사 및 궤양과 같은 점막 손상을 동반한다^{22,23}). 이것은 다핵백혈구가 궤양성 대장염의 병인에 중요한 역할을 할 것이라는 것을 암시하는 것^{18,22,23})으로 최근 연구^{7,18,23})에 의하면 이러한 식세포성 백혈구가 LTB₄, PAF와 같은 pro-inflammatory mediators에 의해 활성화되어 cy-

*본 논문의 요지는 1994년 제 46차 대한외과학회 추계학술대회에서 발표되었음.

totoxic reactive oxygen metabolites (superoxide, hydrogen peroxide, hypochlorous acid, N-chlorinated derivatives)를 생성하고 분비할 뿐만 아니라 활성화된 다핵백혈구가 elastase, collagenase, gelatinase와 같은 proteases 및 hydrolytic enzyme (hyaluronidase) 등을 분비하여 조직 손상을 유발한다고 알려져 있다.

하지만 궤양성 대장염의 병인에 대해 아직 명확히 밝혀지지 않은 상태로 내과적 치료제로 주로 steroid와 sulfasalazine이 이용되고 있으나 전체 궤양성 대장염 환자의 약 1/3은 내과적 치료에 잘 반응하지 않으며^{13,15)} 또한 여러 부작용 및 합병증을 수반하여 장기간 사용시 문제가 있다. 따라서 부작용이 적고 효과가 우수한 새로운 치료 결과가 요구되는 실정으로 최근 여러 약제들에 대한 새로운 치료 결과가 간헐적으로 보고되고 있다. 이에 저자들은 acetic acid로 유발된 쥐의 급성 대장염에서 Tripotassium Dicitrate Bismuthate(이하 TDB)를 사용하여 그 치료 효과를 검증하고자 하였다.

재료 및 방법

실험동물은 대덕연구단지내 화학연구소에서 계대 중인 것을 분양받아 이용하였으며 충분한 물과 고형사료로 사육한 체중 약 300 gm의 Sprague-Dawley 백서로서 암수 구별없이 24마리를 대상으로 하였다. 모든 실험동물은 실험전 24시간 동안 금식시키고 금식 중에는 물은 마음대로 먹게 하였다. 급성대장염은 Mann과 Demers방법^{10,24)}에 따라 실험적으로 유도하였다.

백서의 대장에 손상이 가지 않게 윤활제를 충분히 묻힌 8F feeding tube를 항문을 통해 3 cm 삽입하고 10% acetic acid 1 ml를 주입한 후, 15초 경과한 다음 대장을 1.5 ml의 생리식염수로 연속적으로 3번 세척하였다. 30분 후, 1.5 ml(9 mg) TDB(30 mg/kg)를 대장에 주입한 군을 처치군으로, 1.5 ml의 생리식염수를 주입한 군을 대조군으로 하여 하루 두번 각각 동량의 TDB와 생리식염수를 대장에 주입하였다. 각각의 군은 12마리로 실험을 마칠때 까지 충분한 물과 고형사료를 자유롭게 섭취할 수 있도록 하였고 acetic acid를 투여한 날부터 3일(n=5), 7일(n=4),

Table 1. Criteria for gross mucosal surface observations

Score	Morphology
0	Normal mucosa
1	Hyperemia and increased mucus
2	Mucosal ulceration
3	Presence of pseudopolyps
4	Mucosal necrosis or Infaction(50% ↓)
5	Mucosal necrosis or Infaction(50% ↑)

Table 2. Criteria for histologic scores

Score	Morphology
0	Normal mucosa
1	Mucosal and submucosal edema, Congestion and PMN* infiltration
2	Necrosis
3	Mucosal ulcers and submucosal fibrosis

*PMN: Polymorphonuclear leukocyte

11일(n=3)째 ether 마취하에 하부 대장을 적출한 후 조직을 종으로 절개하였고 점막에 손상이 가지않게 생리식염수로 조심스럽게 분변을 제거한 후 Mann과 Demers방법^{10,24)}을 변형하여 육안적 소견(Table 1)을 scoring한 후 현미경적 소견을 비교 관찰하기 위하여 대장조직 표본을 10% 완충 포르마린용액에 고정하고 H-E(Hematoxylin-Eosin) 염색한 후 Mann과 Demers방법에 따른 조직학적 소견(Table 2)을 scoring하였다. 또한 대장염이 유발된 대조군과 처치군의 대장조직에 다핵백혈구의 침윤정도를 비교관찰하기 위해 점막하층의 다핵백혈구 수를 200배 배율로 시야를 옮겨가며 각각 3 시야를 관찰계수하였다.

통계학적 분석

모든 결과는 평균±표준편차로 표시하였고 육안적 소견 점수의 유의성 검정은 Wilcoxon rank sum test로 하였고 대장조직에 침윤된 다핵백혈구 수의 유의성 검정은 T-test로 하였다.

결 과

acetic acid로 대장염 유발 후 3일째, 양육 모두에서 충혈, 궤양, 점막괴사 또는 infaction 소견이 보이고 있지만 처치군이 대조군에 비해 점막괴사의 정도가 감소된 소견을 보이고 있으며(Fig. 1) 대조군과 처치군의 점막의 육안적 소견 점수는 각각 평균 4.8점과 3.6점으로 통계학적으로 유의하지 않았다(Fig. 4). 또한 대조군의 점막하층에 침윤된 평균 다핵백혈구 수는 96.56, 처치군의 평균 다핵백혈구 수는 122.89로 처치군에서 다소 증가된 소견을 보였지만 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 3).

대장염 유발후 7일째, 대조군에서 점막괴사 소견이 상당히 남아 있었으나 처치군에서는 점막 괴사의 치유가 이루어졌으며 염증의 크기와 정도가 현저히 감소된 소견을 보이고 있으며(Fig. 2) 양군의 점막의 육안적 소견 점수는 각각 평균 3.8점과 2.5점으로 처치군에서 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($P < 0.05$, Fig. 4).

또한 대조군의 점막하층에 침윤된 평균 다핵백혈구 수는 169.33, 처치군이 143.00으로 처치군에서 감소된 경향을 보였으나 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 3).

대장염 유발 후 11일째 양군 모두 현저한 병변의 호전이 있었으나 병변의 크기와 정도는 처치군에서 현저한 차이를 보이고 있으며 대조군에서는 점막괴사 소견이 다소 남아 있지만 처치군에서는 점막괴사의 완전한 치유가 이루어졌으며 궤양만 부분적으로 남아 있는 소견을 보였다(Fig. 3). 점막의 육안적 소견 점수는 대조

Table 3. Number of infiltrated neutrophils in the colonic submucosa

Days	Acetic acid	Acetic acid and TDB
3	96.56 ± 32.49	122.89 ± 46.39
7	169.33 ± 48.76	143.00 ± 56.40
11	180.89 ± 72.86	63.14 ± 14.65*

* $P < 0.001$

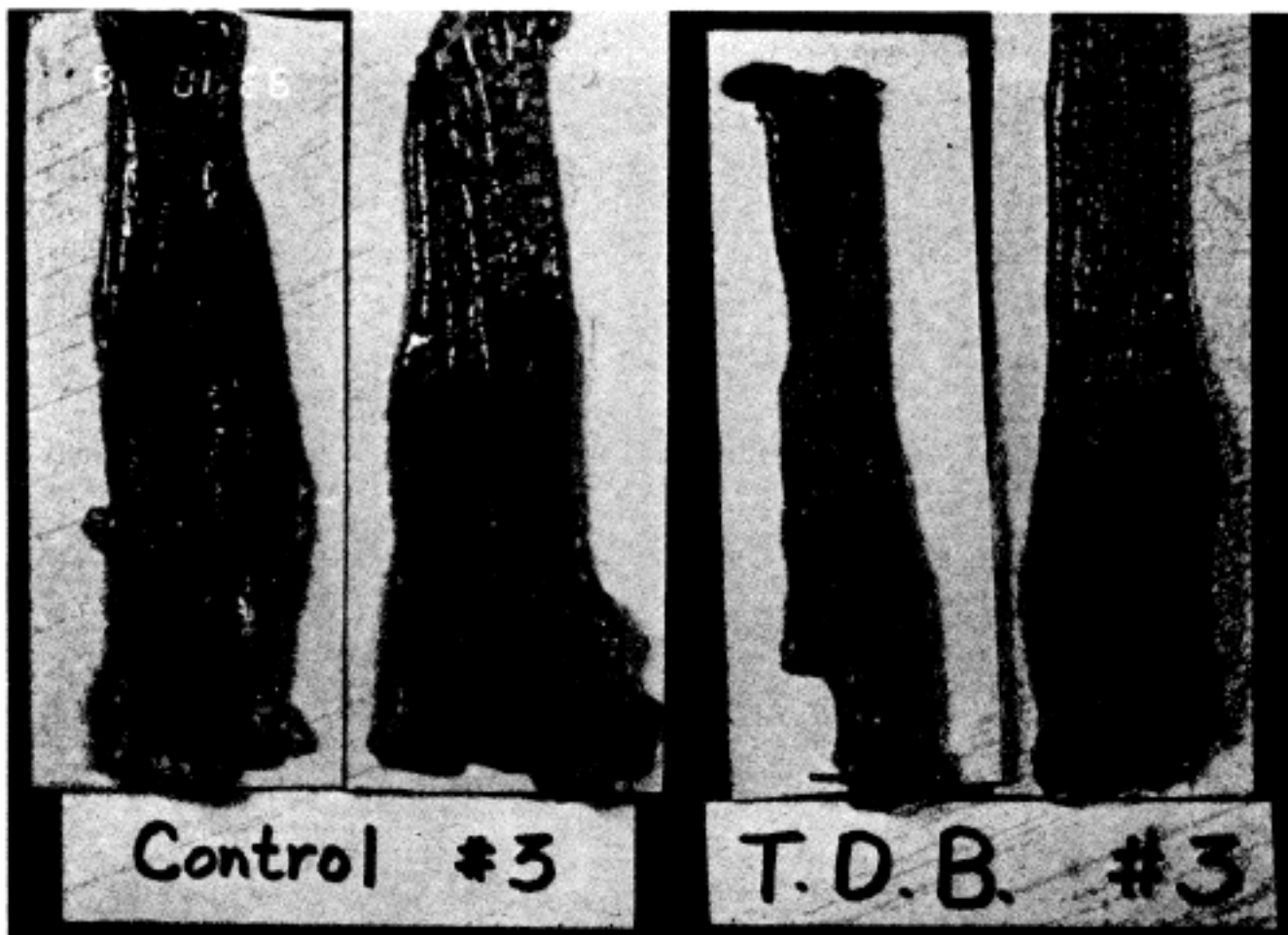


Fig. 1. Gross mucosal surface appearance of colon 3 days after induction of colitis. Both groups show diffuse ulceration, mucosal necrosis and infaction but extent of mucosal necrosis and infaction is more reduced in TDB-treated group.

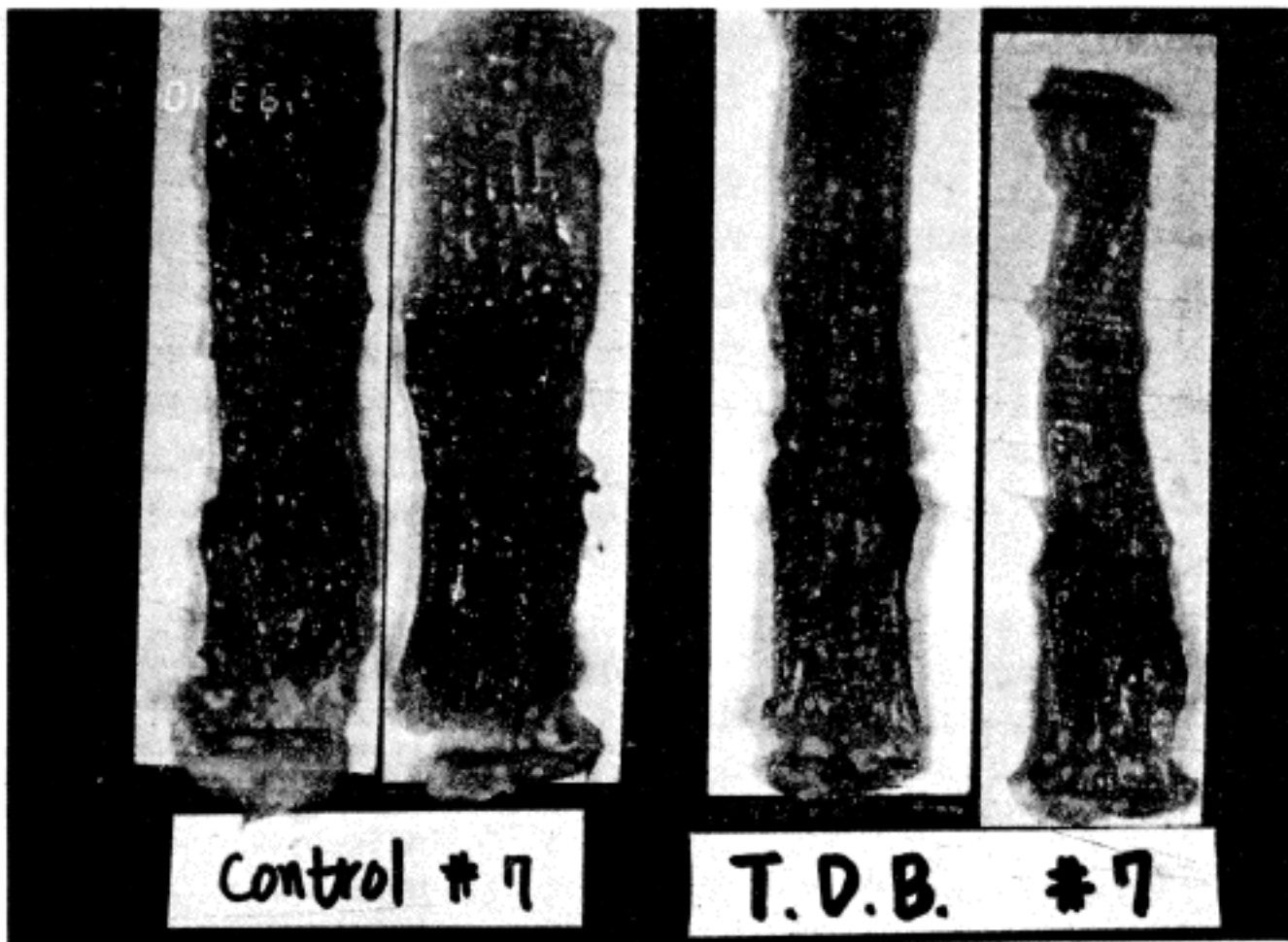


Fig. 2. Gross mucosal surface appearance of colon 7 days after induction of colitis. Mucosal necrosis is remarkably remained in control group but signs of healing and regeneration of colonic mucosa are seen in TDB-treated group.

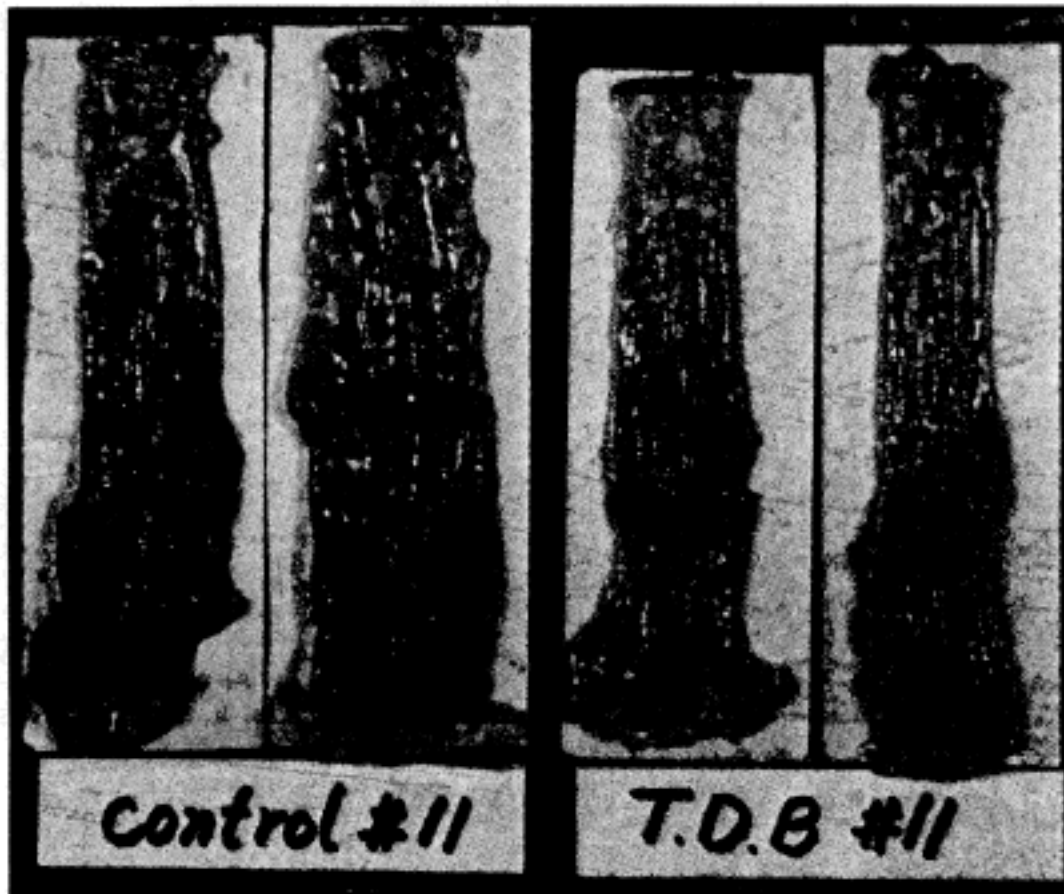


Fig. 3. Gross mucosal surface appearance of colon 11 days after induction of colitis. Mucosal necrosis is markedly reduced in both groups but inflammation is remained in control group. TDB-treated group shows only focal ulcers with complete healing of mucosa.

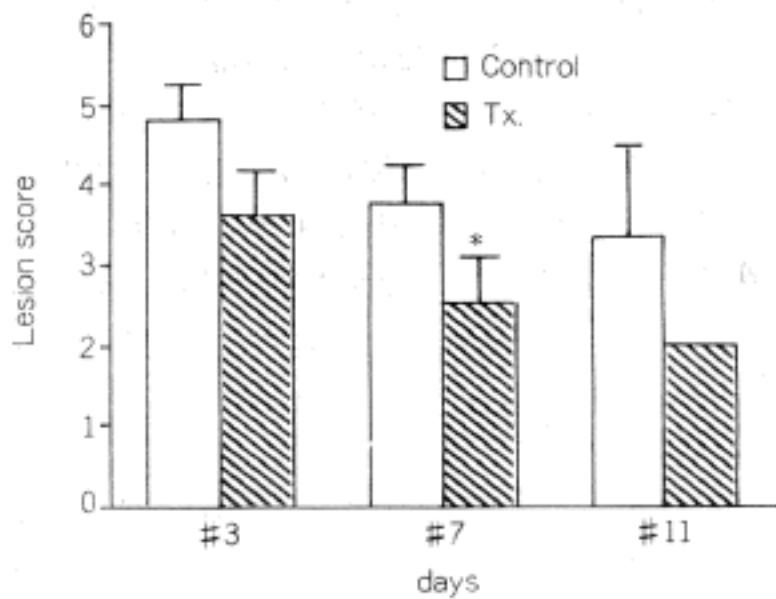


Fig. 4. Effects of TDB on rat colonic lesion scores at various intervals after induction of experimental colitis(*P<0.05).

군과 처치군이 각각 3.3점과 2.0점으로 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았지만(Fig. 4) 대조군의 점막하층에 침윤된 평균 다핵백혈구 수는 180.89, 처치군이 63.14로 처치군에서 현저히 감소된 소견을 보여 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(P<0.001, Table 3).

그러나 Mann과 Demers방법에 따른 두군간의 조직학적 소견 점수의 차이는 보이지 않았다(표로 나타내지 않음).

고 안

Bismuth salt는 18세기 후반부터 유럽에서 dyspepsia와 diarrhea치료에 이용되었으며, 1901년 미국에서 bismuth subsalicylate가 소아에서 흔하게 발생하는 설사질환인 'cholera infantum' 치료제로 사용된 이래 장내독원성(enterotoxigenic)의 Escherichia coli와 장내병원체에 대해 항균작용으로 travelers' diarrhea의 예방과 치료에 효과적인 약물로 이용되어 오고 있다^{5,8,11}. 또한 bismuth는 페니실린 출현전까지 매독과 같은 spirocheatal infection의 치료제로도 사용되었었다^{5,11,17}. bismuth salt의 하나인 bismuth subcitrate인 TDB는 산을 중화시키거나 산분비를 촉진시키지 않으면서 펩신의 활성을 억제하고 mucus glycoprotein 분비를 증가시킬 뿐

만 아니라 위점액층(gastric mucus layer)에 부착하여 HCl에 대해 확산장벽(diffusion barrier) 역할을 하며 prostaglandin과 bicarbonate 분비를 촉진시켜 점막세포를 보호하는, 즉 cytoprotection을 한다⁸. 또한 Helicobacter pylori에 대해 항균작용^{5,8,11}뿐만 아니라 H. pylori에서 분비되는 protease, lipase, glycosidase, phospholipase와 같은 효소를 억제하여 H. pylori가 상피세포에 부착되는 것을 억제⁸하는 등 위 십이지장 질환인 위염과 소화성 궤양에 널리 사용되는 약물이다.

궤양성 대장염은 직장에서 시작하여 상부로 진행되는 점막 및 점막하층에 국한된 비특이성 대장염증질환으로 대부분 재발과 완해를 반복하는 만성질환이다. 활동성 궤양성 대장염은 점막 및 점막하층에 다핵백혈구의 침윤을 특징으로 하며 이러한 침윤과 함께 세포외 기질의 파괴, 부종, 상피세포 괴사 및 궤양과 같은 점막손상을 동반한다^{22,23}. 이것은 다핵백혈구가 궤양성 대장염의 병인에 중요한 역할을 할 것이라는 것을 암시^{18,22,23}하는 것으로 최근 연구^{2,18,23}에 의하면 활성화된 다핵백혈구가 손상된 부위의 모세혈관의 내피세포에 부착되어 혈류 장애를 일으키게 하고 LTB₄, PAF와 같은 pro-inflammatory mediators에 의해 활성화되어 cytotoxic reactive oxygen metabolites(superoxide, hydrogen peroxide, hypochlorous acid, N-chlorinated derivatives를 생성하고 분비할 뿐만 아니라 활성화된 다핵백혈구가 elastase, collagenase, gelatinase와 같은 proteases 및 hydrolytic enzymes(hyaluronidase)등을 분비하여 조직손상을 유발한다고 하며 이러한 다핵백혈구의 직접적인 독성작용과 함께 다핵백혈구가 leukotrienes, PAF와 cytokines을 생성 분비하게 하여 더 많은 다핵백혈구를 손상된 부위에 끌어 모아 염증 반응을 악화시킨다고 알려져 있다.

하지만 궤양성 대장염의 병인에 대해 아직 명확히 밝혀지지 않은 상태로 내과적 치료제로 주로 steroid와 sulfasalazine이 이용되고 있으나 전체 궤양성 대장염 환자의 약 1/3은 내과적 치료에 잘 반응하지 않으며^{13,15} 또한 많은 치료제들이 여러 부작용 및 합병증을 수반하여 장기간 사용시 문제가 있다. 따라서 부작용이 적고 효과가 우수한 새로운 치료 결과가 요구되는 실정으로 최근 여러 약제들에 대한 새로운 치료

결과가 간헐적으로 보고되고 있다. 본 연구에서는 쥐의 항문을 통해 acetic acid를 주입하여 대장염을 유발시킨 후 예비실험으로 5-ASA, sucralfate 및 TDB로 그 치료효과를 검색한 결과 TDB가 가장 효과적인 약물로 판단되어 TDB의 치료효과를 검증하고자 하였다.

한편, 궤양성 대장염의 실험적 모델을 위하여 rat, rabbit, guinea pig등에 염증반응을 일으킬 수 있는 여러 약제를 투여하여 대장염을 유발시키는 여러 방법이 연구되어 왔다^{9, 12, 21)}. 그중 최근 acetic acid를 이용하여 대장염을 유발시키는 연구가 주목받고 있다. 이 방법은 Macpherson과 Pfeiffer²²⁾에 의해 처음 제시되었는데 복부절개를 통하여 cecal-colonic junction 부위에서 분리 결찰하여 대장에 5% acetic acid를 주입한 후 다시 결찰을 제거한 후 실험적 대장염을 유도하는데 성공하였다. 그후 Mann과 Demers¹⁰⁾가 복부 절개를 통하지 않고 10% acetic acid를 쥐의 항문을 통해 대장에 주입, 15초간 접촉시킨 후 colonoscope로 대장염이 성공적으로 유도되는 것을 관찰하였다. Fabia¹¹⁾등에 의하면 4% acetic acid로 대장에 15초간 접촉하여 1일째 경 또는 중등도의 대장염을 유발하고 4일째 일괄적인 대장염증을 관찰할 수 있었으며 7일째부터는 점막의 염증이 치유 및 재생되기 시작하였으며 14일째 점막이 거의 정상으로 되었다고 하며 6~8% acetic acid를 이용한 경우 더 심한 대장염이 유발되는 것을 관찰하였다. acetic acid를 이용한 실험적 궤양성 대장염이 널리 이용되는 것은 다핵백혈구의 침윤, crypt abscess 형성등과 같이 조직학적으로 유사하고 arachidonic acid 대사산물의 생성이 증가하며 또한 장점으로 대장염 유발이 쉽고 점막의 염증이 자연 치유된다는 점이다¹⁰⁾. 한편 사람에서의 궤양성 대장염과 중요한 차이는 사람에서의 궤양성 대장염의 특징인 만성 대장염과 자연재발(spontaneous relapse)이 없다는 점이다¹⁰⁾. 또한 acetic acid 모델에서는 먼저 상피세포가 파괴되어 점막고유층의 면역세포(immune cell)와 장관내 독소 및 항원 사이에 장벽이 소실되어 염증반응을 일으키는 반면 사람에서는 점막고유층내 면역세포가 활성화되어 상피세포의 손상을 일으킨다는 점이다¹⁰⁾.

그러나 acetic acid에 의해 유발되는 염증의 작용기전은 아직 밝혀지지 않았지만 산의 protonated form

인 CH_3COO^- 이 대장염을 일으키는데 필요하다고 한다. 왜냐하면 HCl(pH2.3)과 sodium acetate(pH 7.0)는 대장에 염증을 일으키지 않기 때문이다^{19, 23)}.

본 연구에서 acetic acid를 쥐의 항문을 통해 대장에 주입하여 모든 실험동물에서 점막 궤양, 점막하층의 부종, 점막 및 점막하층에 다핵백혈구의 침윤 등을 특징으로 하는 염증반응을 관찰할 수 있었으며 특히 TDB를 이용한 처치군이 대조군에 비해 궤양의 치유가 빨랐으며 염증의 정도가 현저히 감소된 소견을 보였다. 이것은 소화성 궤양에서 처럼 bismuth가 대장 점막 손상으로 인해 궤양 부위에 유리되어 있는 inflammatory protein과 복합체를 이루어 대장내 내용물에 의해 궤양 부위에 야기될 수 있는 염증반응을 일으키지 않게 차단하는 역할을 할 것이라고 하며²⁴⁾, bismuth가 몇몇 장내 세균에 독성 작용을 나타내는데¹⁴⁾, 최근 Samson¹⁶⁾등은 세균에서 분비되는 faecal protease의 활성도가 궤양성 대장염 환자에서 3배 증가되어 있음을 관찰하였고 Hartley⁶⁾등은 궤양성 대장염 환자에서 rectal mucosa-associated microflora가 대장 염증을 일으킬 수 있는 한 병인으로서의 가능성을 보고하였다. 따라서 bismuth가 이러한 세균에 살균작용을 나타냄으로서 대장염의 치료 효과와 연관관계가 있을 것으로 생각된다. 또한 TDB가 대장 점액(colonic mucus)을 분해하는 faecal sulphatase와 sialidase를 억제하며¹⁵⁾ 궤양성 대장염에서 점막에 비정상적으로 강한 집착력을 보이는 pathogenic Escherichia Coli¹¹⁾의 효소체계에 bismuth가 작용하여 세균의 집착을 방해하여 대장염이 호전될 수 있을 것이라고 하였다¹⁴⁾. 한편 Ryder¹⁵⁾등은 고식적인 치료방법에 반응하지 않는 15명의 궤양성 대장염 환자에 bismuth subsalicylate를 8주간 관장 투여하여 60%에서 임상증상의 호전이 있었으며 6명에서 완전 관해를 관찰하였고 Srivastava¹⁷⁾등은 11명의 궤양성 직장염 환자에 TDB를 4주간 관장 투여하여 9명에서 임상 증상의 호전을 관찰하여 급성 궤양성 대장염 환자에서 bismuth salt의 사용 가능성을 제시하였다.

그러나, 본 연구에서 양군의 육안적 소견은 현저한 차이를 보였지만 TDB를 투여한 처치군이 대조군에 비해 조직학적 점수의 차이를 보이지 않은 것은 Krawisz⁷⁾등이 지적하였듯이 Mann과 Demers 방

법에 따른 조직학적 분류가 염증의 유, 무를 구분하는 정성적 분석으로 염증의 정도를 구분하는데에는 제한이 있기 때문에 사료되었다. 따라서 본 연구에서 정량적 분석의 하나로 양군의 점막하층의 다핵백혈구 수를 계수하여 7일째 대조군에 비해 처치군에서 다핵백혈구 수가 감소되는 경향을 보였으며 11일째 처치군이 대조군에 비해 다핵백혈구 수가 현저히 감소된 소견($P < 0.001$)을 관찰할 수 있었다. 이것은 다핵백혈구의 침윤 정도가 TDB 치료에 다른 대장염의 호전 정도와 관련이 있을 것으로 생각된다. 그러나 이러한 다핵백혈구 계수방법은 정확하다는 장점은 있지만 지루하고 시간이 많이 소비되는 단점이 있다. Krawisz^{7, 20)} 등은 acetic acid로 유발된 쥐의 대장염에서 점막 및 점막하층의 다핵백혈구 수와 Myeloperoxidase(이하 MPO) 활성도와 직접적으로 밀접한 상관관계가 있음을 증명하여 MPO 활성도가 염증의 정도를 반영하는 생화학적 지표로 이용될 수 있으며 MPO 활성도를 측정함으로써 간단하고 정확하게 염증의 정도나 약제에 대한 치료효과를 증명할 수 있을 것이라고 하였다. 따라서 추후 병변의 변화를 알아보는 정량적 분석법으로 MPO 활성도를 측정하는 것이 바람직할 것으로 생각되었다.

결 론

TDB는 acetic acid로 유발된 쥐의 급성대장염에 치료 효과가 있는 것으로 생각되며 다핵백혈구 수의 침윤 정도는 TDB 치료에 따른 대장염의 호전 정도와 관련이 있는 것으로 생각되었다.

REFERENCES

- 1) Burke DA, Axon ATR: Adhesive escherichia coli in inflammatory bowel and infective diarrhoea. *BMJ* 297: 102-104, 1988
- 2) Dean PA, Nelson H: Inflammatory mediators in colonic ischemia. *Seminars in Colon & Rectal Surgery* 4: 257-266, 1993
- 3) Fabia R, Willen R, Ar'Rajab A, Andersson R, Ahren B, Bengmark S: Acetic acid-induced colitis in the rat: a reproducible experimental model for acute ulcerative colitis. *Eur Surg Res* 24: 211-25,

- 1992
- 4) Fitzpatrick LR, Bostwick JS, Renzetti M, Pendleton RG, Decktor DL: Antiinflammatory effects of various drugs on acetic acid induced colitis in the rat. *Agents and actions* 30: 393-402, 1990
- 5) Gorbach SL: Bismuth therapy in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 99: 863-875, 1990
- 6) Hartley MG, Hudson MJ, Swarbrick ET, Hill MJ, Gent AE, Helliars MD, Grace RH: The rectal mucosa-associated microflora in patients with ulcerative colitis. *J Med Microbiol* 36: 96-103, 1992
- 7) Krawisz JE, Sharon P, Stenson WF: Quantitative assay for acute intestinal inflammation based on myeloperoxidase activity: assessment of inflammation in rat and hamster models. *Gastroenterology* 87: 1344-1350, 1984
- 8) Lee SP: The mode of action of colloidal bismuth subcitrate. *Scan J Gastroenterol* 185(suppl): 1-6, 1991
- 9) MacPherson BR, Pfeiffer CJ: Experimental production of diffuse colitis in rats. *Digestion* 17: 135-150, 1978
- 10) Mann NS, Demers LM: Experimental colitis studied by colonoscopy in the rat: effect of indometacin. *Gastrointest Endosc* 29: 77-82, 1982
- 11) Marshall BJ: The use of bismuth in gastroenterology *Am J Gastroenterol* 86: 16-25, 1991
- 12) Morris GP, Beck PL, Herridge MS, Depew WT, Szewczuk MR, Wallance JL: Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterology* 96: 795-803, 1989
- 13) Palmer KR, Goepel JR, Holdsworth CD: Sulphasalazine retention enemas in ulcerative colitis: a double-blind trial. *BMJ* 282: 1571-1573, 1981
- 14) Pullan RD, Ganesh S, Mani J, Morris J, Evans BK, Williams GT, Rhodes J: Comparison of bismuth citrate and 5-aminosalicylic acid enemas in distal ulcerative colitis: a controlled trial. *Gut* 34: 676-679, 1993
- 15) Ryder SD, Walker RJ, Jones H, Rhodes JM: Rectal bismuth subsalicylate as therapy for ulcerative colitis *Aliment Pharmacol Therap* 4: 333-338, 1990
- 16) Samson HJ, Allen A, Pearson JP, Cunliffe WJ, Rhodes M, Rhodes J: Faecal proteinase activity: raised values in patients with ulcerative colitis. *Gut* 32: 1235-1236, 1991
- 17) Stivastava ED, Swift GL, Wilkinson S, Williams GT, Evans BK, Rhodes J: Tripotassium dicitrato

- bismuthate enemas in the treatment of ulcerative proctitis. Aliment Pharmacol Therap* 4: 577-581, 1990
- 18) Targan SR, Shanahan F: *Inflammatory bowel disease: from bench to bedside. Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland* 78-80, 1994
- 19) Targan SR, Shanahan F: *Inflammatory bowel disease: from bench to bedside. Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland* 182-183, 1994
- 20) Wallace JL, MacNaughton WK, Morris GP, Beck PL: *Inhibition of leukotriene synthesis markedly accelerates healing in a rat model of inflammatory bowel disease. Gastroenterology* 98: 29-36, 1989
- 21) Watt J, Marcus R: *Ulcerative colitis in guinea pigs caused by seaweed extract. J Pharm Pharmacol* 21: 1877-1885, 1969
- 22) Yamada T, Volkmer C, Grisham MB: *Antioxidant properties of 5-ASA: Potential mechanism for its anti-inflammatory activity. Can J Gastroenterol* 4: 295-302, 1990
- 23) Yamada T, Zimmerman BJ, Specian RD, Grisham MB: *Role of neutrophils in acetic acid-induced colitis in rats. Inflammation* 15: 399-411, 1991
- 24) Zahavi I, Avidor I, Marcus H, Rosenbach Y, Waisman Y, Ligumsky M, Dinari G: *Effect of sucralfate on experimental colitis in the rat Dis Colon Rectum* 32: 95-98, 1989
-