

敗醬의 급성 췌장염 억제 효과

박성주*, 정종길¹, 서상완, 황상욱, 김영우, 송달수, 채영석, 신민교, 송호준*

원광대학교 한의과대학 본초학교실, 1 : 동신대학교 한의과대학

Inhibitory Effect of Acute Pancreatitis by *Patriniae Herba*

Sung-Joo Park*, Jong-Gil Jeong, Sang-Wan Seo, Sang-Wook Hwang, Yong-Woo Kim,
Dal-Soo Song, Young-Seok Chae, Min-Kyo Shin, Ho-Joon Song*

Dept. of Herbology, College of Oriental Medicine, Wonkwang University,

1 : Dept. of Prescriptions, College of Oriental Medicine Dongshin University

ABSTRACT

Objective : *Patriniae Herba* (PH) has long been used as a remedy for treating infectious diseases in Korea. In the present experiments, the author examined the effects of PH on the cholecystokinin-octapeptide (CCK)-induced acute pancreatitis (AP) in rats.

Methods : Male Wistar rat weighing 200 to 250 g were divided into three groups. Normal untreated group, in treatment with PH group: PH (1g/kg) was administered orally, followed by 75 μ g/kg CCK subcutaneously three times, after 1, 3 and 5 h. This whole procedure was repeated for 5 days. In treatment with saline group, the protocol was the same as in treatment group with PH. The author determined the pancreatic weight/body weight ratio, the levels of pancreatic HSP60, HSP72 and the secretion of pro-inflammatory cytokines.

Methods : Repeated CCK treatment resulted in the typical laboratory and morphological changes of experimentally induced pancreatitis. PH was significantly decreased the pancreatic weight/body weight ratio in CCK-induced AP. Furthermore, the author demonstrated that PH increased HSP60 and HSP72 compared with CCK-induced AP. Additionally, the secretion of TNF- α , IL-1 β and IL-6 the levels of amylase and lipase were lower than that saline.

Conclusions : These results suggest that PH may has a inhibitory effect against CCK-induced AP.

Key words : *Patriniae Herba* (PH), acute pancreatitis (AP), cholecystokinin (CCK)

*교신저자 : 송호준, 전북 익산시 신용동 344-2 원광대학교 한의과대학 본초학교실

· Tel : 063-850-6837 · E-mail : songhj@wonkwang.ac.kr

#제1저자 : 박성주, 전북 익산시 신용동 344-2 원광대학교 한의과대학 본초학교실 · Tel : 063-850-6844

· 접수 : 2005년 7월 27일 · 수정 : 2005년 9월 9일 · 채택 : 2005년 9월 20일

서 론

급성 췌장염은 담석, 음주, 고지혈증 및 고칼슘증 등의 다양한 원인에 의해 발생하는 염증성 질환으로 가벼운 임상상을 보이는 예에서부터 괴사성, 출혈성의 심각한 임상경과를 보이는 등 그 임상상이 매우 다양하다. 특히 가성낭종, 농양, 패혈증, 다발성 臟器不全 등과 같은 합병증을 동반하는 경우에는 높은 사망률을 초래할 수 있기 때문에 임상에서 관심의 대상이 되고 있다. 이러한 급성췌장염의 원인에 대해서는 현재까지 많은 연구가 진행되어 왔으나, 질환의 발생과 동반된 역학적 배경의 과정을 확인하는데는 아직까지 많은 제한점이 있으며 또한 발생기전 규명도 아직까지 미비하여 확정된 정설이 없는 실정이다¹⁾.

Cholecystokinin (CCK)는 Jorpes와 Mult에 의해 분리 및 정제된 후 몇 개의 아미노산기를 제외하고는 CCK의 구조가 결정되었으며 C-terminal heptapeptide의 합성은 전체 분자보다 활성도가 높으며 이 C-terminal heptapeptide가 gastrin과 그 구조가 동일하다는 것이 밝혀졌다²⁻⁵⁾. CCK는 지방섭취 후 담낭수축을 유발하는 주요 매개물질이라는 것이 밝혀진 이후, 임상에서 쓰일 수 있는 유용한 담낭수축제로 주목받았고, 활성도를 나타내는 C-terminal의 octapeptide인 sinaclicide를 1분내지 3분에 걸쳐 정맥주사하여 간편하게 담낭수축을 유도하는데 쓰여 진다⁴⁻⁶⁾.

敗醬은 마타리과에 속한 다년생초본인 두갈나물 및 마타리와 동속 근연식물의 대근초이다⁷⁻⁸⁾. 성미에 있어서는辛, 苦, 微寒 無毒하며 효능과 主症을 살펴보면 清熱解毒, 消癰排膿, 活血行瘀 등의 효능으로 腸癰을 다스릴 경우에 많이 응용한다⁹⁻¹⁰⁾.

이에 본 연구에서는 CCK로 유도된 급성 췌장염 동물모델에서 敗醬의 치료효과를 보기 위해, 몸무게에 대한 췌장무게 비율과 췌장조직에서 열충격단백질 (heat shock proteins: HSPs)인 HSP60 그리고 HSP72 발현 정도를 조사하였다. 또한 전염증성 세포활성물질인 TNF- α , IL-1 β 그리고 IL-6의 분비량을 측정하였고, 아올리 amylase와 lipase 수치도 측정하였다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 동물

본 실험에 사용된 동물은 체중 200 - 250 g된 수컷 Wistar계 흰쥐를 중앙실험동물(서울)에서 구입하여 일주일동안 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다.

2) 약제

본 실험에 사용한 敗醬은 원광대학교 익산한방병원에서 구입하여 본초학교실에서 정제한 후 실험약제로 사용하였다.

3) 시약

CCK, avidin-peroxidase, 2'-azino-bis (3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid), Tris-HCl, NaCl, Triton X-100, benzamidine와 iodoacetamide는 Sigma (St. Louis, MO, USA)에서 구입하여 사용했고, anti-HSP60과 anti-HSP72는 Stressgen (British Columbia, Canada)에서 구입했다. Anti-rat NF- α , TIL-1 β and IL-6 antibodies, 제조합 TNF- α , IL-1 β 그리고 IL-6는 R&D Systems (Minneapolis, MN, USA)에서 구입했다.

2. 방법

1) 검액의 조제 및 투여

敗醬 100g을 증류수 1000ml에 3시간동안 끓인 다음 여과하고 그 여액을 3,200rpm로 20분간 원심분리 하였다. 그 후 감압농축 한 다음 동결 건조하여 40g의 최종 시료를 얻었다. 시료투여는 모두 100 mg/ml 농도로 생리식염수에 녹여 사용하였다.

2) CCK 유도 췌장염의 실험모델

흰쥐는 실험하기 18시간 전에 금식시켰고 그룹당 6 마리씩으로 나누었으며, 실험군은 먼저 敗醬 (1g/kg)을 구강투여한 후 CCK (75 μ g/kg)를 1, 3, 5 시간단위로 3번 피하주사 하였다. 이러한 과정을 5일 동안 반복수행 하였으며, 대조군은 약물대신 동일한 양의 생리식염수

를 구강투여 하였다. CCK를 마지막으로 주입하고 나서 12시간 후에 개복하였으며 실험동물은 관리와 사용에 대한 NIH Guide에 따라 신중히 다루었다.

3) 몸무게에 대한 췌장무게의 비율

췌장의 부중정도를 측정하기 위해서 전체 몸무게에서 췌장무게를 나누어 비율을 나타냈다.

4) Western blot 분석

췌장은 0.02 M Tris-HCl, pH 7.8, 0.15 M NaCl 0.1% Triton X-100, 1 mM PMSF, 4 mM benzamide, 5 mM iodoacetamide이 포함된 ice-cold buffer에 균질화시켰다. 균질 현탁액은 15,000 rpm에서 원심분리 하였으며, 단백질을 BCA 방법으로 정량하여 10% SDS-PAGE로 전기영동 하였다. Nitrocellulose paper에 transfer하고 5% skim milk로 1시간 blocking시킨 다음 HSP60 그리고 HSP72에 대한 항체를 1시간동안 처리하였다. 각각에 대한 2차 항체를 30분간 처리하고 ECL detection 용액 (Amersham)으로 확인하였다.

5) 혈청 분리

CCK를 마지막으로 주입하고 나서 12시간 후에 마우스를 마취시켜 개복하였고 Syringe를 이용하여 심장에서 혈액을 채취하였으며 혈액은 3,000 rpm에서 10분간 원심 분리하여 혈청만 분리하였다. 분리한 혈청으로 세포활성 물질과 소화효소를 정량하였다.

6) Enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)

Cytokine 정량은 ELISA 방법을 사용하였으며, 96 well plate에서 duplicate로 실행하였다. 세포활성물질에 대한 단 클론 항체 1 µg/ml을 PBS (pH 7.4)로 희석하여 96 well plate에 100 µl씩 각각 입힌 다음 4°C에서 12시간 동안 방치했다. 이 plate를 0.05% Tween이 포함된 PBS로 세정한 다음 1% BSA, 5% sucrose, 0.05% NaN₃가 포함된 PBS로 1시간동안 blocking하였으며 몇 번을 세정한 후 검체를 첨가한 후 37°C에서 2시간 동안 방치하였다. plate wells를 다시 세정하고 biotin이 결합된 항체 0.2 µg/ml를 첨가하여 다시 37°C에서 2시간 동안 방치하였다. well을 세정한 다음 avidine peroxidase를 첨가하고 37°C에서 20분 동안 방치하였고 well을 다시 세정한 다음에 ABTS 기질을 첨

가하였으며, 발색반응은 ELISA reader를 사용하여 405 nm에서 측정하였고 표준 곡선은 순차적으로 희석된 재조합 cytokine을 사용하여 각각의 정량에 적용하였다.

7) 혈청 amylase와 lipase 측정

혈청 amylase는 ADIVA 1650 (BAYER, USA) system으로 효소 단계법에 의해 측정하였다. 한편 혈청 lipase는 Cobas-mira (Roche, USA) system으로 효소 단계법에 의해 측정하였다.

8) 통계학적 분석

모든 자료의 결과는 mean ± SE, 으로 나타냈고, 통계분석은 SPSS 11.0 (software)을 사용했으며, 평균치는 student's t-test, Mann-Whitney U, ANOVA, Kruskal-Wallis H test 등을 통해 분석하였다.

실험결과

1. 몸무게에 대한 췌장 무게의 비율에서 敗醬의 효과

CCK로 유도한 급성 췌장염에서 몸무게에 대한 췌장 비율이 높아지는 것으로 알려졌다¹¹⁾. 먼저, 랫트에 PH 1 g/kg을 구강투여 하고 그 후에 CCK 75 µg/kg을 1, 3, 5 시간단위로 연속 3번 피하주사 하였다. 다른 한 그룹은 생리식염수를 구강투여 하였고 나머지 과정은 동일시하였다. 이러한 과정을 5일 동안 반복수행 하였으며 CCK를 마지막으로 주입하고 나서 12시간 후에 개복하여 췌장무게를 측정하였다. 그 결과 CCK에 의해 유발된 급성 췌장염 쥐에서, 敗醬을 투여한 그룹의 췌장무게/몸무게 비율 (3.64 ± 0.09)은 생리식염수를 투여한 그룹 (5.18 ± 0.24)에 비해 현저히 낮았다 (P < 0.05) (Fig. 1).

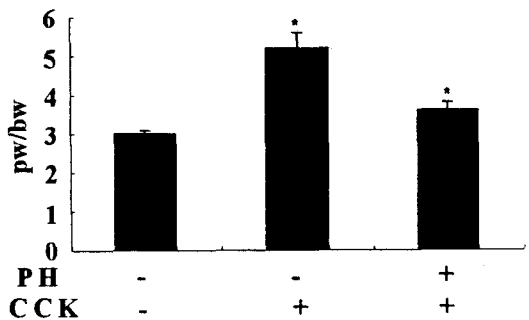


Fig. 1. Effect of PH on the pancreatic weight/body weight ratio (p.w./b.w.) in CCK-induced acute pancreatitis. Groups were treated as indicated in the Experimental protocol. Mean \pm SE, for 6 animals are shown. Significant difference (* P <0.05) vs. the saline-treated group.

2. HSPs 발현에 있어 敗醬의 효과

HSPs의 발현은 Cerulein으로 유도한 급성췌장염이나 choline 결핍 다이어트 모델 췌장염을 보호하는 효과가 있다¹²⁻¹⁶. 저자는 분리한 췌장에서 HSP72와 HSP60의 발현양을 조사한 결과 CCK에 의해 유발된 급성 췌장염 쥐에서, 敗醬을 투여한 그룹은 생리식염수를 투여한 그룹에 비해 HSP72와 HSP60의 발현이 현저히 증가함을 관찰하였다 (Fig. 2).

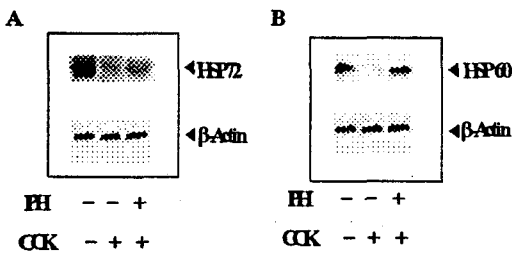


Fig. 2. Effect of PH on HSP72 and HSP60 expression in CCK-induced AP. The figure depicts representative Western immunoblot analyses of protein lysates (30 μ g/lane) from the pancreas of rats, showing the expression of HSP72 (A) and HSP60 (B).

3. TNF- α 생성에 있어 敗醬의 효과

CCK로 유도한 급성췌장염에서 TNF- α 의 생성 증가는 잘 알려져 있다^{17,18}. 본 연구에서는 분리한 혈청으로 전 염증성 세포활성물질인 TNF- α 분비량을 측정하였다. 그 결과, CCK에 의해 유발된 급성 췌장염 쥐에서, 敗醬을 투여한 그룹의 TNF- α (255.8 \pm 13.2 pg/ml) 분비량은 생리식염수를 투여한 그룹의 TNF- α (435 \pm 15 pg/ml) 분비량보다 유의성 있게 감소하였다 (Fig. 3).

4. IL-1 β 생성에 있어 敗醬의 효과

CCK로 유도한 급성췌장염에서 IL-1 β 의 생성 증가는 잘 알려져 있다^{17,18}. 본 연구에서는 분리한 혈청으로 전

염증성 세포활성물질인 IL-1 β 분비량을 측정하였다. 그 결과, CCK에 의해 유발된 급성 췌장염 쥐에서, 敗醬을 투여한 그룹의 IL-1 β (157.5 \pm 20.5 pg/ml) 분비량은 생리식염수를 투여한 그룹의 TNF- α (346.7 \pm 8.3 pg/ml) 분비량보다 유의성 있게 감소하였다 (Fig. 4).

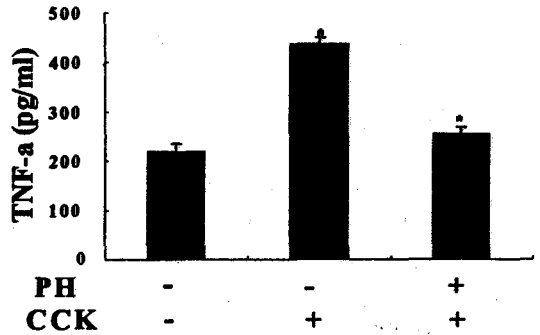


Fig. 3. Effects of PH on pancreatic tumor necrosis factor- α during CCK-induced AP. Rats were treated as indicated in the Experimental protocol. Means \pm SE, for six animals are shown. Significant difference (* P <0.05) vs. the saline-treated group.

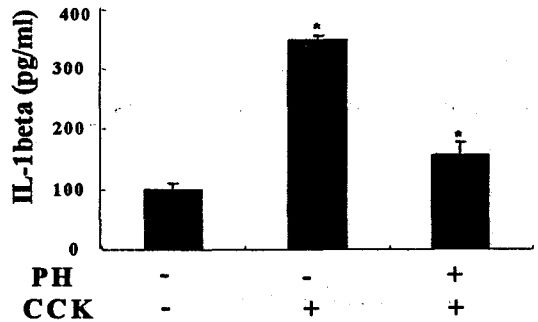


Fig. 4. Effects of PH on pancreatic IL-1 β during CCK-induced AP. Rats were treated as indicated in the Experimental protocol. Means \pm SE, for six animals are shown. Significant difference (* P <0.05) vs. the saline-treated group.

5. IL-6 생성에 있어 敗醬의 효과

CCK로 유도한 급성췌장염에서 IL-6의 생성 증가는 잘 알려져 있다¹⁹. 본 연구에서는 분리한 혈청으로 전 염증성 세포활성물질인 IL-6 분비량을 측정하였다. 그 결과, CCK에 의해 유발된 급성 췌장염 쥐에서, 敗醬을 투여한 그룹의 IL-6 (152.5 \pm 10.8 pg/ml) 분비량은 생

리식염수를 투여한 그룹의 TNF- α (432.6 ± 12.5 pg/ml) 분비량보다 유의성 있게 감소하였다 (Fig. 5).

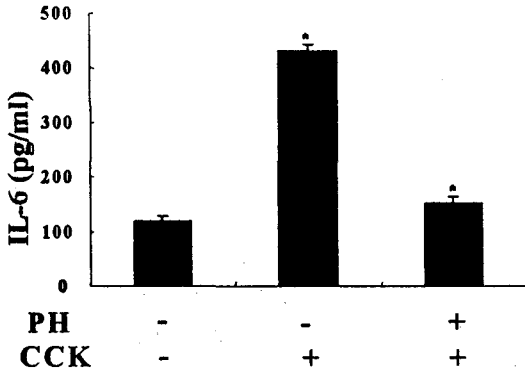


Fig. 5. Effects of PH on pancreatic IL-6 during CCK-induced AP. Rats were treated as indicated in the Experimental protocol. Means \pm SE. for six animals are shown. Significant difference (* $P < 0.05$) vs. the saline-treated group.

6. 敗醬에 의한 혈청 amylase 생성 변화

혈청 amylase 수준은 급성췌장염을 예측할 수 있는 중요한 바이오 마커 중 하나로 급성췌장염에서 그 수치가 올라가는데²⁰, 敗醬을 처리한 그룹에서 amylase 수치 (20266.6 ± 88.1 IU/L)는 생리식염수를 투여한 그룹에서의 amylase 수치 (28466.66 ± 750.12 IU/L)보다 유의성 있게 감소하였다 (Fig. 6)

7. 敗醬에 의한 혈청 lipase 생성 변화

혈청 lipase 수치 역시 급성췌장염에서 증가한다²¹. 하지만 敗醬을 처리한 그룹에서의 lipase 수치 (11.5 ± 0.5 U/L)는 생리식염수를 투여한 그룹에서의 lipase 수치 (19.33 ± 0.88 U/L)보다 유의성 있게 감소하였다 (Fig. 7).

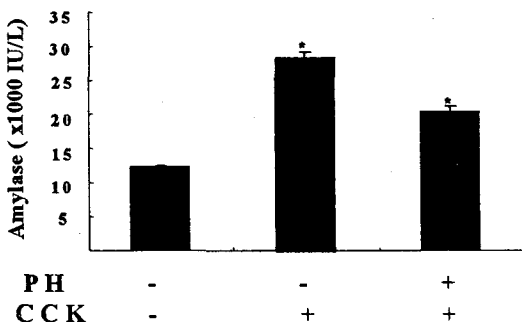


Fig. 6. Inhibitory effect of hyperamylasemia of PH on CCK induced pancreatitis in rats. Serum amylase levels in control rats and with pancreatitis induced CCK, without and with administration of CCK. CCK was applied as described in experimental procedures. Values are mean \pm SE. from at least 6 animals for each group. Values for animals with acute pancreatitis receiving PH were significantly lower (* $P < 0.05$) than for those without PH.

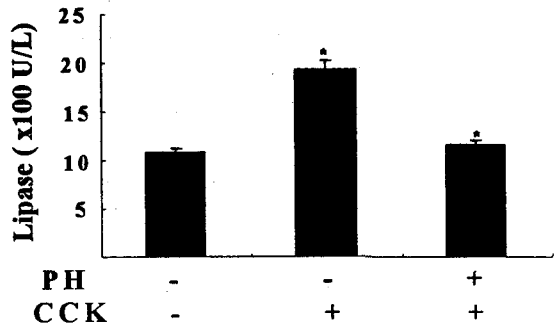


Fig. 7. Inhibitory effect of hyperlipasemia of PH on CCK induced pancreatitis in rats. Serum lipase levels in control rats and with pancreatitis induced CCK, without and with administration of CCK. CCK was applied as described in experimental procedures. Values are mean \pm SE. from at least 6 animals for each group. Values for animals with acute pancreatitis receiving PH were significantly lower (* $P < 0.05$) than for those without PH.

고 찰

세포는 열충격과 같은 스트레스를 받으면 열충격단백질 (heat shock proteins; HSPs)이 급속히 합성된다²². HSPs는 세포가 스트레스 환경을 극복하는데 필요한 능력을 증진시켜주는 단백질로²³, 스트레스 조건이 악화되면 많은 분자들의 단백질이 일부 혹은 전체적으로 변형된다. 이때 HSPs가 인식을 하면서 손상된 단백질에 결합하여 이들을 치료하게 된다. HSPs는 분자량에 따라 6가지로 분류 된다 (HSP27, HSP60, HSP72 등). 이러한 단백질들은 스트레스 조건들에서도 손상은 단백질을 치료하면서 살아남게 할뿐만 아니라 단백질의 합성, 분리, 접합, 이동, 전좌에 중요한 역할을

한다^{22,23}).

HSPs는 세포가 항상성을 유지하는데 중요한 역할을 하며, 체장을 포함한 모든 기관들에서 다양한 스트레스 조건에서 구성적으로 발현되거나 수치가 올라간다^{5,7}. 또한 HSPs는 단백질들의 합성, 분리, 접합 및 수송에 관여한다^{6,7}. 이전 보고에 의하면, HSPs 발현증가는 cerulein에 의한 급성 췌장염 혹은 콜린-결핍 에티옌 첨가 다이어트 모델에서 방어 효과가 있다고 알려져 있다^{24,25}. Strowski et al.에 의하면 cerulein으로 유도된 급성췌장염에서 HSPs의 수치는 감소된다²⁶. 이런 결과는 췌장에서 HSPs의 발현량이 낮으면 cerulein으로 유도된 급성췌장염이 중증으로 가는데 중요한 역할을 하고 있음을 예측할 수 있다. 저자는 청열해독, 소용배농, 활혈행어 등의 효능이 있는 것으로 알려져 장염이나 下腹以下の 염증에 사용돼 온 敗醬⁹의 효과를 CCK로 유도된 급성췌장염 동물실험모델에서 확인했다. 과도한 양의 CCK는 HSP60과 HSP72의 단백질 발현을 감소시키지만²⁷, 敗醬을 투여함으로써 증가하는 것을 관찰했다.

최근에는 췌장 포상세포의 손상 후 활성화된 췌장내 대식세포가 조직손상에 대한 반응으로 pro-inflammatory cytokine인 interleukin (IL)-1 β , IL-6, tumour necrosis factor (TNF)- α 를 분비하여 이들 cytokine이 염증세포의 순환, 췌장부종 및 췌장실질 파괴에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다²⁰⁻²¹. TNF- α 와 IL-6는 췌장염이 유발되는 동안 중요한 개시제로 알려져 있다¹⁸. 아울러 혈청에서의 TNF- α 나 IL-6는 사람에서 급성췌장염을 일으키는 중요인자이다¹⁹. 혈중 TNF- α 는 급성췌장염 환자의 10-40%, 급성 췌장염으로 사망하는 환자의 23-45%에서 측정되며, 실험적 급성췌장염에서는 발병 2시간에 조기절정을 나타낸다¹⁹. IL-6는 급성기 단백질 반응의 주매개체이며 숙주의 자연적 방어기전에 관여하는 물질이다. 그리고 IL-6는 급성췌장염의 정도와 예후를 반영해 주는 지표로서 24-48 시간 내에 기준치의 3-6배 정도로 상승하며 급성기 단백질 C-반응단백 (C-reactive protein)의 상승보다 선행하는 것으로 밝혀졌다¹⁹. 또한 IL-1 β 는 TNF- α 와 유사하고, 특히 손상에 대한 전신적 급성기 반응들의 조기 유도물질로서 급성췌장염에서는 초기 염증반응에 중요한 역할을 담당한다¹⁹.

敗醬에 의한 TNF- α , IL-1 β 그리고 IL-6 수준을 측정 한 결과 생리식염수만 투여한 군에 비해 유의성 있게 감소하여 이들 염증 유발인자 생성 억제 효과도 확인했다.

또한, 5일동안 과도한 양의 CCK의 주입은 CCK로 유도한 급성췌장염에서 형태학적 (아밀라제나 리파아제 수치의 증가) 그리고 생화학적인 변화 (몸무게에 대한

췌장의 비율의 증가)를 유도 한다²⁰. 저자는 敗醬을 5 일 동안 CCK를 주입하였을 때 생리식염수만 투여한 군에 비해 몸무게에 대한 췌장의 비율과 amylase나 lipase 수치가 유의성 있게 감소하는 것을 확인했다. 이런 결과들은 CCK로 유도된 급성 췌장염의 발현조절에 PH가 매우 유용하게 활용될 수 있음을 의미한다.

결론적으로 저자는 5일 동안 敗醬을 투여했을 때 CCK로 유도된 급성췌장염 방어 효과가 분명함을 규명했다. 또한 敗醬은 HSP60과 HSP72의 발현량을 증가시켰고 TNF- α 와 IL-1 β 그리고 IL-6 분비를 감소시켰다. 이러한 효과들은 敗醬에 의한 HSPs의 발현 증가에 기인한 것임을 예상할 수 있으며, 향후 더욱 상세한 약리기전 규명으로 정확한 임상 응용 증거를 밝힐 수 있을 것으로 사료된다.

결 론

본 연구에서 저자는 CCK로 유도된 급성 췌장염에서 敗醬의 효과를 조사하기 위해 전체 몸무게에 대한 췌장 무게의 비율, HSP60, HSP72의 발현량 변화, 전염증성 cytokine인 TNF- α , IL-1 β 그리고 IL-6 분비량 및 amylase와 lipase 수준변화를 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 敗醬투여군은 생리식염수투여군에 비해 전체 몸무게에 대한 췌장무게의 비율이 유의성 있게 감소하였다.
2. 敗醬투여군은 생리식염수투여군에 비해 췌장의 HSP60과 HSP72의 발현량을 유의성 있게 증가시켰다.
3. 敗醬투여군은 생리식염수투여군에 비해 TNF- α , IL-1 β 그리고 IL-6의 생성을 유의성 있게 감소시켰다.
4. 敗醬투여군은 생리식염수투여군에 비해 amylase와 lipase 수치를 유의성 있게 감소시켰다.

이상의 결과들은 敗醬을 급성 췌장염에 유용하게 활용할 수 있음을 암시하고 있다.

감사의 글

이 논문은 2005년도 원광대학교 교비에 의하여 수행되었으므로 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. 김창덕 : 급성췌장염의 발생기전, 대한소화기학회 연수강좌 pp.11-15, 1997.
2. Anastasi A., Bernad I., Bertaccini G, Synthetic peptides related to cerulein, *Experientia*, 24:771-773, 1968.
3. Jorpes, J.E, The isolation and chemistry of secretion and cholecystokin, *Gastroenterology*, 55:157-164, 1968.
4. Fink-Bennet, DeRidder P, Kolozsi WZ, Gordon R, Jaros R, Cholecystokin choleoscintigraphy: Detection of abnormal gallbladder motor function in patients with chronic acalculous gallbladder diseases. *J Nucl Med* 32:1695-1699, 1991.
5. Fink-Bennet, Augmented choleoscintigraphy: Its role in detecting acute and chronic disorders of the hepatobiliary tree. *Semin Nucl Med* 21:128-139, 1991.
6. Krishnamurthy GT, Bobba VR, Kingston E, Radionuclide ejection fraction: A technique for quantitative analysis of motor function of the human gallbladder. *Gastroenterology* 80:482-490, 1981.
7. 江蘇新醫學院編 : 中藥大辭典, 上海科學技術出版社 pp.2459-2462, 1977.
8. 唐慎微 : 經史證類備急本草, 서울, 崇文社, p.323, 1976.
9. 李尙仁, 辛民教 : 漢藥臨床應用, 서울, 成輔社, pp.146-147, 1982.
10. 辛民教 : 本草學, 서울, 永林社 pp : 222-223, 1997.
11. Rakonczay, Z, Jr, Takacs T, Mandi Y, Ivanyi B, Varga I, Papai G, Boros I and Lonovics J, Water immersion pretreatment decreases pro-inflammatory cytokine production in cholecystokin-octapeptide-induced acute pancreatitis in rats: possible role of HSP72. *Int. J. Hyperthermia*, 17:520-535, 2001.
12. Otaka M, Okuyama A, Otani S, Jin M, Okayama A, Itoh S, Iwabuchi A, Sasahara H, Itoh H, Tashima Y, Komatsu M. and Masamune O, Differential induction of HSP60 and HSP72 by different stress situations in rats. *Dig. Dis. Sci*, 42:1473-1479, 1997.
13. Wagner A.C, Weber H, Jonas L, Nizze H, Strowski M, Fiedler F, Printz H, Steffen H, Goke B, Hyperthermia induces heat shock protein expression and protection against cerulein-induced pancreatitis in rats. *Gastroenterology*, 111:1333-1342, 1996.
14. Grise K, Kim F and McFadden D, Hyperthermia induces heat-shock protein expression; reduces pancreatic injury; and improves survival in necrotizing pancreatitis. *Pancreas*, 21:120-125, 2000.
15. Lee H.S, Bhagat L, Frossard J.L, Hietaranta A, Singh V.P, Steer M.L and Saluja AK, Water immersion stress induces heat shock protein 60 expression and protects against pancreatitis in rats. *Gastroenterology*, 119:220-229, 2000.
16. Rakonczay, Z, Jr, Takacs T, Mandi Y, Ivanyi B, Varga I, Papai G, Boros I and Lonovics J, Water immersion pretreatment decreases pro-inflammatory cytokine production in cholecystokin-octapeptide-induced acute pancreatitis in rats: possible role of HSP72. *Int. J. Hyperthermia*, 17:520-535, 2001.
17. Norman J, The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg*, 175:76-83, 1998.
18. Lane JS, Todd KE, Gloor B, Chandler CF, Kau AW, Ashley SW, Reber HA, McFadden DW, Platelet activating factor antagonism reduces the systemic inflammatory response in a murine model of acute pancreatitis. *J Surg Res*, 99:365-370, 2001.
19. Heath DI, Cruickshank A, Gudgeon M, Jehanli A, Shenkin A, Imrie CW, Role of interleukin-6 in mediating the acute phase protein response and potential as an early means of severity assessment in acute pancreatitis. *Gut* 34:41-44, 1993.
20. Panozzo MP, Basso D, Fabris C, Faggian D, Meggiato T, Plebani M, Del Favero G, Fogar P, Scalon P, Ferrara C, Diagnostic utility of a new monoclonal antibody pancreatic isoamylase assay in chronic pancreatic diseases. *J Clin Chem Clin Biochem*, 28 : 485-488, 1990.
21. Panteghini M, Pagani F, Bonora R Clinical and analytical evaluation of a continuous enzymatic method for measuring pancreatic lipase activity. *Clin Chem*, 39:304-308 1993.

22. Lindquist S, The heat-shock response. *Annu. Rev. Biochem.* 55: 1151-1191, 1986
23. Welch W.J, Mammalian stress response: cell physiology: structure/function of stress proteins; and implications for medicine and disease. *Physiol. Rev.* 72:1063-1081, 1992.
24. Otaka M, Itoh H, Kuwabara T, Zeniya A, Fujimori S, Otani S, Tashima Y and Masamune O, Induction of heat shock protein and prevention of cerulein-induced pancreatitis by water-immersion stress in rats. *Int. J. Biochem.* 26:805-811, 1994
25. Frossard J.L, Pastor C.M and Hadengue A, Effect of hyperthermia on NF-B binding activity in cerulein-induced acute pancreatitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 280:1157-1162, 2001.
26. Strowski MZ, Sparmann G, Weber H, Fiedler F, Printz H, Jonas L, Goke B, Wagner AC, Caerulein pancreatitis increases mRNA but reduces protein levels of rat pancreatic heat shock proteins. *Am J Physiol* 273:937-945, 1997.
27. Exley AR, Leese T, Holliday MP, Swann RA, Cohen J, Endotoxaemia and serum tumour necrosis factor as prognostic markers in severe acute pancreatitis. *Gut* 33:1126-1128, 1992.