

CCK로 유발시킨 급성 췌장염에 대한 가미대황목단피탕의 효과

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

원광대학교 한의과대학 본초학교실, 1 : 동신대학교 한의과대학

Effects of Gami-Daehwangmokdanpi-Tang against CCK-induced acute pancreatitis

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 : College of Oriental Medicine Dongshin University

ABSTRACT

Objective : Daehwangmokdanpi-Tang (DWT) has been frequently used as a remedy for antiinflammation. To evaluate effect of acute pancreatitis by DWT, we examined the effects of DWT on the cholecystokinin-octapeptide (CCK)-induced acute pancreatitis (AP) in rats.

Methods : Male Wistar rats weighing 200 to 250 g were divided into three groups. Normal untreated group, in treatment with DWT group: DWT 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 DWT.

Results : The author determined the pancreatic weight/body weight ratio, the levels of pancreatic HSP (heat shock protein)60 and HSP72 and the secretion of pro-inflammatory cytokines. Repeated CCK treatment resulted in the typical laboratory and morphological changes of experimentally induced pancreatitis. DWT was significantly decreased the pancreatic weight/body weight ratio in CCK-induced AP. Futhermore, The author demonstrated that DWT increased HSP60 and HSP72 compared with CCK-induced AP. Additionally, the secretion of IL-1 β and TNF- α and the levels of amylase and lipase were lower than that saline.

Conclusions : These results suggested that DWT may has a protective effect against CCK-induced AP.

Key words : Daehwangmokdanpi-Tang (DWT), HSP (heat shock protein), acute pancreatitis (AP)

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

· Tel : 063-850-6844 · E-mail : songhj@wonkwang.ac.kr

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

· 접수 : 2005년 7월 25일 · 수정 : 2005년 9월 12일 · 채택 : 2005년 9월 20일

서론

전 세계적으로 급성 췌장염에 의한 사망률이 10% 정도로 추산되며, 특히 중증의 급성 췌장염은 췌장 괴사뿐만 아니라 성인형 호흡부전증후군과 같은 전신적인 다 장기 부전을 동반하여 사망률이 약 30%에 이르고 있다¹⁾. 대부분의 경우는 담즙 질병 혹은 음주의 증가와 관련이 있다. 이러한 급성췌장염의 원인에 대해서는 현재까지 많은 연구자가 되어 왔으나, 이 질환의 발생과 동반된 역학적 배경의 과정을 확인하는 데는 아직까지 많은 제한점이 있다. 또한 발생기전에 대한 규명에 대해서도 아직까지 미비하여 확정된 정설이 없는 실정이다. 그리고 치료면에 있어서도 췌장염의 다양한 양상들에 대한 최근 치료 방법들이 전반적으로 췌장염에 유의한 영향을 미치지 못하고 있다.

급성 췌장염시 trypsin은 kallikrein-kinin계, 보체경로, plasmin, thrombin을 활성화시켜 혈관확장, 혈관투과성 증가, 세포독성을 생성 그리고 혈액응고 변화 등을 초래하며 아울러 trypsin에 의해 활성화되는 protease, phospholipases, elastase에 의해 췌장의 부종, 실질조직과 지방조직의 괴사, 혈관 손상을 유발한다. 실제로 이들 효소의 활성화된 형태가 급성 췌장염 환자의 췌장실질, 췌액, 복수 등에서 발견되며, 실험적으로 이들 효소를 담즙 또는 담즙산과 함께 췌관내로 주입하면 췌장염이 유발된다. 그래서 급성 췌장염의 원인은 소화 효소에 의한 세포손상에 의한 보고들이 있다²⁻⁴⁾.

加味大黃牧丹皮湯은 漢代에 張의 金匱要略에 처음 수록된 이후로 여러 문헌에 기재되어 腸癰 등에 사용되고 어혈로 인한 병후에 치료하는데 사용된 대황목단피탕에 몇 가지 약제를 가미한 처방이다⁵⁾. 그러나 加味大黃牧丹皮湯이 급성 췌장염에 과연 어떠한 효과를 미치는 지에 대한 연구는 전혀 없었다. 그래서 본 연구에서는 CCK로 유도된 급성 췌장염 동물모델에서 加味大黃牧丹皮湯의 치료효과를 보기 위해, 몸무게에 대한 췌장 무게 비율과 췌장조직에서 HSP60와 HSP72의 발현 정도를 조사하였다. 또한 전염증성 세포활성물질인 IL-1 β 와 TNF- α 의 분비량을 측정하였으며, 아울러 소화효소인 Amylase와 Lipase 수치도 측정하였다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 동물

본 실험에 사용된 동물은 체중 200-250g의 수컷 Wistar계 흰쥐를 중앙실험동물(서울)에서 구입하였으며, 일주일 동안 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다.

2) 약재

본 실험에 사용한 加味大黃牧丹皮湯은 방약합편⁶⁾을 기준으로 가미하였으며, 원광대학교 익산한방병원에서 구입하여 엄선한 것을 사용하였고 처방구성은 다음과 같다.

| 한약명 | 생약명 | 용량 |
|-----|-------------------------------|------|
| 의이인 | Semen Coicis | 20 g |
| 금은화 | Flos Lonicerae | 20 g |
| 포공영 | Herba Taraxaci | 20 g |
| 어성초 | Herba Houttuyniae | 16 g |
| 연교 | Fructus Forsythae | 12 g |
| 황금 | Radix Scutellariae | 8 g |
| 당귀 | Radix Angelicae Sinens | 6 g |
| 목단피 | Cortex Moutan Radicis | 6 g |
| 조각자 | Spina Gleditsiae | 6 g |
| 과투인 | Semen Trichosanthis | 4 g |
| 대황 | Radix et Rhizoma | 4 g |
| 도인 | Semen Persicae | 4 g |
| 행인 | Semen Armeniacae Amarum | 4 g |
| 곽향 | Herba Agastaches | 4 g |
| 지각 | Fructus Ponciri Auranth | 4 g |
| 길경 | Radix Platycodi | 4 g |
| 복향 | Radix Saussurea Seu Inulae | 4 g |
| 진피 | Pericarpium Citri Peticulatae | 4 g |
| 망초 | Natrii Sulfas | 4 g |
| 감초 | Radix Glycyrrhizae | 4 g |

3) 시약

CCK, Avidin-peroxidase, 2'-azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid), Tris-HCl, NaCl.

Triton X-100, benzamidine와 iodoacetamide는 Sigma (St. Louis, MO, USA)에서 구입하여 사용했고 anti-HSP60, HSP72 antibody는 Stressgen (British Columbia, Canada)에서 구입했다. 또한 anti-rat IL-1 β , TNF- α antibodies, 제조합 IL-1 β , TNF- α 는 R & D Systems (Minneapolis, MN, USA)에서 구입했다.

2. 방법

1) 검액의 조제 및 투여

대황목단피탕 10첩 분량인 300g을 증류수 3,000 ml에 3시간 동안 끓인 다음 추출물을 여과한 후, 동결 건조하여 4°C에 보관했다. 액상 분말은 모두 100 mg/ml 농도로 생리식염수에 녹여 사용하였다.

2) CCK 유도 췌장염의 실험모델

본 실험에 사용된 수컷 Wistar계 흰쥐는 실험하기 18시간 전에 금식시켰고 그룹 당 6마리씩으로 나누어 실험군은 大黃牧丹皮湯 (DWT) 1g/kg씩을 구강투여 하였고 그 후에 CCK (75 μ g/kg)를 1, 3, 5 시간단위로 3번 피하 주사 하였다. 이러한 과정을 5일 동안 반복수행 하였다. 대조군은 DWT 대신 생리식염수를 구강투여 하였고 나머지 과정은 동일시하였다. CCK를 마지막으로 주입하고 나서 12시간 후에 개복하였으며 실험동물은 관리와 사용에 대한 NIH Guide에 따라 신중히 다루었다.

3) 몸무게에 대한 췌장무게의 비율

췌장의 부종정도를 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 benzamidine, 5 mM iodoacetamide이 포함된 ice-cold buffer에 균질화시켰다. 균질 현탁액은 15,000 rpm에서 원심 분리하였다. 단백질을 BCA 방법으로 정량하여, 10% SDS-PAGE로 전기영동 하였다. Nitrocellulose paper에 transfer하고 5% skim milk로 1시간 blocking 시킨다음 HSP60, 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 혈청으로부터 세포활성 물질과 소화효소를 정량하였다.

6) Enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)

세포활성물질 정량은 ELISA 방법을 사용했으며, 96 well plate에서 duplicate로 실행했다. 세포활성물질에 대한 단클론 항체 1 μ g/ml을 PBS (pH 7.4)로 희석하여 96 well plate에 100 μ l씩 각각 입힌 다음 4°C에서 12시간 동안 방치했다. 이 plate를 0.05% Tween이 포함된 PBS로 세정한 다음 1% BSA, 5% sucrose, 0.05% Na₂CO₃가 포함된 PBS로 1시간동안 blocking했다. 몇 번을 세정한 후 검체를 첨가한 후 37°C에서 2시간 동안 방치했다. plate wells를 다시 세정하고 biotin이 결합된 항체 0.2 μ g/ml를 첨가하여 다시 37°C에서 2시간 동안 방치했다. well을 세정한 다음 avidine peroxidase를 첨가하고 37°C에서 20분 동안 방치했다. well을 다시 세정한 다음에 ABTS 기질을 첨가했으며, 발색반응은 ELISA reader를 사용하여 405 nm에서 측정하고 표준 곡선은 순차적으로 희석된 제조합 세포활성물질을 사용하여 각각의 정량에 적용했다.

7) 혈청 Amylase와 Lipase 측정

혈청 Amylase는 ADIVA 1650 (BAYER, USA) system으로 효소단계법에 의해 측정하였다. 한편 혈청 Lipase는 Cobas-mira (Roche, USA) system으로 효소 단계법에 의해 측정하였다.

8) 통계학적 분석

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

실험결과

1. 몸무게에 대한 췌장 무게의 비율에서 加味大黃牧丹皮湯의 효과

CCK로 유도한 급성 췌장염에서 몸무게에 대한 췌장의 비율은 높아진다고 알려졌다⁷⁾. 먼저, 원취에 加味大黃牧丹皮湯 1 g/kg을 구강투여 하고 그 후에 CCK 75 μ g/kg을 1, 3, 5 시간단위로 연속 3번 피하주사 하였다. 다른 한 그룹은 加味大黃牧丹皮湯 대신에 생리식염수를 구강투여 하였고 나머지 과정은 동일시하였다. CCK를 마지막으로 주입하고 나서 12시간 후에 개복하여 췌장무게를 측정 한바 加味大黃牧丹皮湯을 투여한 그룹의 췌장무게 / 몸무게 비율 (3.4 \pm 0.29)은 생리식염수를 투여한 그룹 (6.4 \pm 0.38)에 비해 현저히 낮았다 (P < 0.05) (Fig. 1).

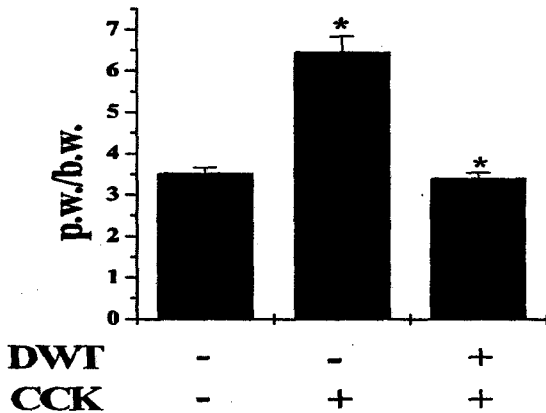


Fig. 1. Effect of DWT on the pancreatic weight/body weight ratio (p.w./b.w.) in CCK-induced acute pancreatitis. Groups were treated as indicated in the Experimental protocol. Means \pm SE, for 6 animals are shown. Significant difference (P < 0.05) vs. the saline-treated group.

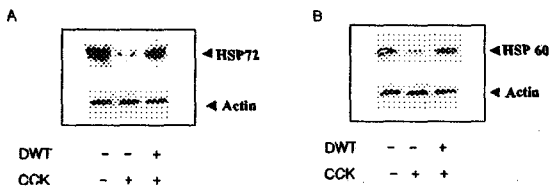


Fig. 2. Effect of DWT on HSP60 and HSP72 expression in CCK-induced acute pancreatitis. The figure depicts representative Western immunoblot analyses of protein lysates (30 μ g/lane) from the pancreata of rats, showing the expression of HSP60 (A) and HSP72 (B).

2. HSPs 발현에 있어 加味大黃牧丹皮湯의 효과

HSPs의 발현에 대한 효과를 알아보기 위하여 분리한 췌장에서 HSP60과 HSP72의 발현양을 조사하였다. 그 결과 加味大黃牧丹皮湯을 투여한 그룹은 생리식염수를 투여한 그룹에 비해 HSP60과 HSP72의 발현이 현저히 증가함을 관찰하였다 (Fig. 2).

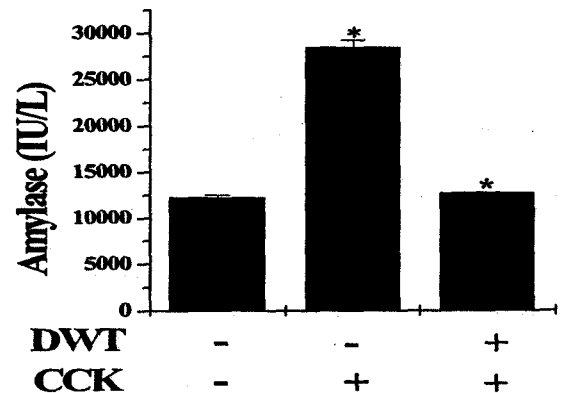
3. IL-1 β 와 TNF- α 생성에 있어 加味大黃牧丹皮湯의 효과

혈청의 TNF- α 와 IL-1 β 는 CCK로 유도한 급성췌장염에서 증가한다고 알려져 있다⁸⁻¹⁰⁾. 본 연구에서는 분리한 혈청으로 전 염증성 세포활성물질인 IL-1 β 와 TNF- α 분비량을 측정하였다. 그 결과 加味大黃牧丹皮湯을 투여한 그룹의 IL-1 β (234.8 \pm 15.1 pg/ml) 분비량은 생리식염수를 투여한 그룹의 IL-1 β (334.7 \pm 8.6 pg/ml) 분비량보다 유의성 있게 감소하였다 (Table 1). 또한 加味大黃牧丹皮湯을 투여한 그룹에서도 TNF- α (215 \pm 5 pg/ml) 분비량은 유의성 있게 감소하였다. (Table1).

Table 1. Effect of DWT on IL-1 β and TNF- α secretion in CCK-induced AP.

| Treatment | | IL-1 β secretion (pg/ml) | TNF- α secretion (pg/ml) |
|-----------|-----|--------------------------------|---------------------------------|
| CCK | DWT | | |
| + | - | 334.7 \pm 8.6 | 289.3 \pm 9.02 |
| + | + | 234.8 \pm 15.1* | 215.2 \pm 5.1* |

Rats were treated as indicated in the Experimental protocol. Means \pm SE for 6 animals are shown. Significant difference (P < 0.05) vs. the saline-treated group.



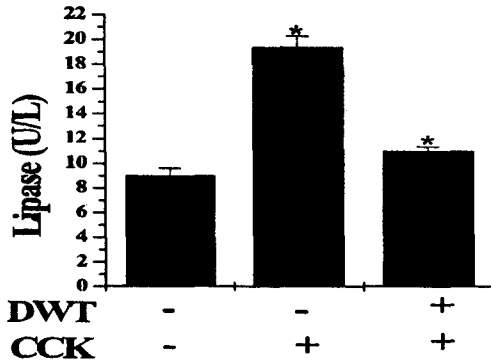


Fig. 3. DWT inhibits hyperamylasemia and hyperlipasemia on CCK induced pancreatitis in rats. A and B serum amylase and lipase levels in control rats and with pancreatitis induced CCK, without and with administration of CCK. CCK was applied as described in experimental procedures. Values are means \pm SE from at least 6 animals for each group. Values for animals with acute pancreatitis receiving DWT were significantly lower ($*P < 0.05$) than for those without DWT.

4. 혈청 Amylase와 Lipase 에 대한 加味大黃牧丹皮湯의 효과

혈청 Amylase와 Lipase 수치는 급성췌장염에서 생화학적 수치로 이용되며 Amylase는 예전부터 급성췌장염에서 수치가 올라간다고 알려져 있다¹¹⁾. 또한 혈청이나 혈장에서의 Lipase는 급성췌장염에서 특별한 수치로서 사용된다¹²⁾. 加味大黃牧丹皮湯을 처리한 그룹에서는 Amylase 수치 (12730 ± 60 IU/L)와 Lipase 수치 (11 ± 0.33 U/L)는 생리식염수를 투여한 그룹에서의 Amylase 수치 (28466.66 ± 750.12 IU/L)와 Lipase 수치 (19.33 ± 0.88 U/L)보다 유의성 있게 감소하였다 (Fig. 3).

고 찰

급성췌장염의 진행은 3단계로 구분해 볼 수 있다. 즉 국소적 염증반응, 일개 혹은 다발성 장기 부전을 초래하는 전신적 염증반응, 그리고 최종적으로 장으로부터 세균의 이동에 의한 감염에 의해서이다. 이러한 췌장염 증의 초기 병태생리에 대해서는 정확히 밝혀지지 않았

으나, 최근에는 췌장 선방세포의 손상 후 활성화된 췌장내로 대식세포가 유입되어 조직손상에 대한 반응으로 proinflammatory cytokine인 interleukin (IL)-1, IL-6, tumor necrosis factor (TNF)- α 를 분비하여, 이들 cytokine들이 염증세포의 순환, 췌장부종 및 췌장실질 파괴에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다¹³⁻¹⁵⁾. TNF- α 나 IL-1 β 같은 inflammatory cytokine은 열, 저혈압, 쇼크 같은 췌장염과 관련이 되어 있다¹⁶⁾. TNF- α 는 췌장염이 유발되는 동안 중요한 개시제로 알려져 있다¹⁶⁾. IL-1 β 는 급성췌장염에서 중요한 cytokine으로 알려져 있다. 그래서 cytokine분리량의 억제제는 급성췌장염이 억제하는 것으로 보고가 되어 있다¹⁷⁾. 즉 급성 췌장염 환자의 혈청에서 cytokine의 증가를 보이며, 이러한 증가는 췌장염이 경한 경우 보다는 췌장괴사, 전신적 염증반응, 다발성 장기부전 등과 같은 합병증이 동반되는 경우 현저하게 나타난다. 그리고 이들 cytokine의 작용을 억제하는 길항제 또는 대식세포로부터 cytokine이 생성을 억제하는 항cytokine을 투여하면 췌장 및 폐 등의 장기손상이 억제되고 사망률을 감소시키는 것으로 보고하고 있다¹⁸⁻²⁰⁾. 저자가 大黃牧丹皮湯에서 급성췌장염에서 억제 효과를 확인하기 위해서 IL-1 β 와 TNF- α 를 혈청에서 측정 한 결과 DWT가 생리식염수만 투여한 군에 비해서 유의성 있게 감소한다는 것을 보여주었다.

예로부터 加味大黃牧丹皮湯은 瀉熱破瘀, 散結小腫의 효능으로 급만성 충수염이나 下腹部 이하의 염증에 사용되어 왔다²¹⁾. 효능과 주증을 살펴보면 청열해독, 소음산결, 청간명목, 이뇨 등의 효능으로 급성 유선염, 기관지염, 위염, 간염, 이뇨, 심이지장궤양, 위암, 간암 등의 증상을 치료한다고 하였다^{6,22)}. 그래서 저자는 동물실험 모델에서 CCK로 유도된 급성췌장염에서의 加味大黃牧丹皮湯의 효과를 확인하기 위하여 본 실험을 하였다²³⁾.

Strowski et al.에 의하면 과도한 양의 CCK는 HSP60, HSP72의 수치를 감소한다고 하였으나²⁴⁾. 加味大黃牧丹皮湯을 투여한바 HSP60, HSP72의 수치는 증가하였다. 그러므로 DWT는 급성췌장염에서 효과가 있다고 생각되나 아쉽게도 저자는 HSP60, HSP72의 발현양을 측정하였는데, 加味大黃牧丹皮湯이 HSPs를 증가시키는 기전은 밝혀지지 못하였다.

또한, 5일동안 과도한 양의 CCK의 주입은 CCK로 유도한 급성췌장염에서 형태학적 (아밀라제나 리파아제 수치의 증가) 그리고 생화학적인 변화 (몸무게에 대한 췌장의 비율의 증가)를 유도한다고 알려져 있다¹¹⁾. 저자는 加味大黃牧丹皮湯을 5일 동안 CCK를 주입하였을 때 생리식염수만 먹인 군에 비해 몸무게에 대한 췌장의 비율과 Amylase나 Lipase 수치가 유의성 있게 감소하

는 것을 보여주었다.

이상으로 加味大黃牧丹皮湯이 HSP60와 HSP72의 발현량을 증가시켰고 IL-1β와 TNF-α 분비를 감소하였으며 또한 Amylase나 Lipase 수치가 감소하여 형태학적 그리고 생화학적 변화를 개선시켰음을 알 수 있었다.

이상의 실험결과로 加味大黃牧丹皮湯이 급성췌장염에서 중요한 치료제가 될 수 있다고 생각되나 앞으로도 계속해서 임상실험도 병행해야 될 것으로 사료된다.

결론

CCK로 유도된 급성 췌장염에서 加味大黃牧丹皮湯의 효과를 알아보기 위해 전체 몸무게에 대한 췌장무게의 비율, HSP60, HSP72의 발현량 그리고 전염증성 세포활성물질인 IL-1β와 TNF-α 분비량과 아밀라제와 리파아제를 측정한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 加味大黃牧丹皮湯 투여군은 생리식염수투여군에 비해 전체 몸무게에 대한 췌장무게의 비율이 유의성 있게 감소하였다.
2. 加味大黃牧丹皮湯 투여군은 생리식염수투여군에 비해 췌장의 HSP60, HSP72의 발현량을 유의성 있게 증가시켰다.
3. 加味大黃牧丹皮湯 투여군은 생리식염수투여군에 비해 IL-1β와 TNF-α의 생성을 유의성 있게 감소시켰다.
4. 加味大黃牧丹皮湯 투여군은 생리식염수투여군에 비해 Amylase와 Lipase 수치를 유의성 있게 감소시켰다.

이상의 결과들은 加味大黃牧丹皮湯이 급성 췌장염 환자에게 유용하게 활용할 수 있음을 시사하고 있다.

감사의 글

이 논문은 2004년도 원광대학교 교비지원에 의해서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. Kusske AM, Rongione AJ, Reber HA. Cytokines

and acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 1996;110: 639-42.

2. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, Martin SP, Gates LK, Amann ST, Toskes PP, Liddle R, McGrath K, Uomo G, Post JC, Ehrlich GD: Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996;14: 141-145.
3. Bruno MJ: Current insights into the pathogenesis of acute and chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:103-108.
4. Jungermann J, Lerch MM, Weidenbach H, Lutz MP, Kruger B, Adler G: Disassembly of rat pancreatic acinar cell cytoskeleton during supramaximal secretagogue stimulation. *Am J physiol* 1995;268:328-338.
5. 李尙仁, 辛民教 : 漢藥臨床應用. 서울, 成輔社 1982:146-147.
6. 신민교, 方藥合編, 서울, 永林社 pp : 458, 531. 2002
7. 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 cholecystokinin-octapeptide-induced acute pancreatitis in rats: possible role of HSP72. *Int. J. Hyperthermia*. 17:520-535, 2001
8. Norman J, The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg*. 175:76-83, 1998
9. 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
10. 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
11. 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.

12. 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.
13. Bhatia M, Brady M, Shokuhi S, Christmas S, Neoptolemos JP, Slavin J: Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *J Pathol* 2000;190:117-125.
14. Bhatia M, Neoptolemos JP, Slavin J: Inflammatory mediators as therapeutic targets in acute pancreatitis. *Curr Opin Investig Drugs* 2001; 2:496-501.
15. Bhatia M: Novel therapeutic targets for acute pancreatitis and associated multiple organ dysfunction syndrome. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2002;1:343-351.
16. 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
17. 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
18. Fink GW, Norman JG: Specific changes in the pancreatic expression of the interleukin 1 family of genes during experimental acute pancreatitis. *Cytokine* 1997;9:1023-1027.
19. Hirota M, Nozawa F, Okabe A, Shibata M, Beppu T, Shimada S, Egami H, Yamaguchi Y, Ikei S, Okajima T, Okamoto K, Ogawa M: Relationship between plasma cytokine concentration and multiple organ failure in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2000;21:141-146.
20. Norman JG, Fink GW, Franz MG: Acute pancreatitis induces intrapancreatic tumor necrosis factor gene expression. *Arch Surg* 1995;130: 966-970.
21. 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.
22. 辛民敎 : 本草學, 서울, 永林社 pp : 222-223, 1997
23. Seo SW, Koo HN, An HJ, Kwon KB, Lim BC, Seo EA, Ryu DG, Moon G, Kim HY, Kim HM, Hong SH. *Taraxacum officinale* protects against cholecystokinin-induced acute pancreatitis in rats. *World J Gastroenterol.* 2005 Jan 28;11(4):597-9.
24. 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.