

沒藥 물 추출물의 급성 췌장염 보호 효과

김동구^{1,2#}, 배기상³, 최선복^{1,2}, 조일주^{1,2}, 신준연^{1,2}, 이성곤^{1,2},
김명진^{1,2}, 김민준^{1,2}, 추갑철⁴, 송호준^{1,2}, 박성주^{1,2,3*}

1 : 원광대학교 한의과대학 본초학교실, 2 : 원광대학교 한의학전문대학원 BK21 플러스팀,
3 : 원광대학교 한방체액조절연구센터, 4 : 경남과학기술대학교 산림자원학과

Protective effects of *Commiphora myrrha* on acute pancreatitis

Dong-Goo Kim^{1,2#}, Gi-Sang Bae³, Sun Bok Choi^{1,2}, Il-Joo Jo^{1,2}, Joon-Yeon Shin^{1,2}, Sung-Kon Lee^{1,2},
Myoung-Jin Kim^{1,2}, Min-Jun Kim^{1,2}, Gab-Chul Choo⁴, Ho-Joon Song^{1,2}, Sung-Joo Park^{1,2,3*}

1 : Department of Herbology, College of Oriental Medicine, Wonkwang University
2 : BK21 plus team, Professional graduate school of Oriental medicine, Wonkwang University
3 : Hanbang Body-fluid Research Center, Wonkwang University
4 : Department of Forest Resources, Gyeongnam national university of science and technology

ABSTRACT

Objectives : *Commiphora myrrha* (CM) has been used in traditional medicine for treating disease such as obesity, hyperlipidemia, atherosclerosis, diabetes and osteoarthritis. However, the protective effects of CM on acute pancreatitis (AP) has not been reported. Thus, the aim of this study was to evaluate the protective effects of CM water extract on cerulein-induced AP.

Methods : AP was induced in mice via intraperitoneal injection of supramaximal concentrations of the stable cholecystokinin analogue cerulein (50 µg/kg) every hour for 6 times. Water extract of CM (0.1, 0.2, or 0.5 g/kg) was administrated intraperitoneally 1 h prior to the first injection of cerulein. The mice were killed at 6 h after the final cerulein injection. Pancreas was rapidly removed for morphologic and histochemical examination, myeloperoxidase (MPO) assay. Blood samples were taken to determine serum amylase and lipase activities.

Results : Administration of CM significantly inhibited pancreatic weight/body weight ratio, pancreas histological injury. And CM administration inhibited the serum digestive enzyme elevation such as amylase and lipase on cerulein-induced pancreatitis. In addition, Pancreas MPO activity which indicates neutrophil infiltration was inhibited by CM extract on cerulein-induced pancreatitis.

Conclusions : In conclusion, our results could suggest that pre-treatment of CM reduces the severity of cerulein-induced AP. Therefore, CM could be used as a protective agent against AP. Also, this study could give a clinical basis that CM could be a drug or agent to prevent AP.

Key words : *Commiphora myrrha*, Acute pancreatitis, Cerulein, Amylase, Lipase

서론

급성췌장염은 췌장의 급성염증질환으로 정의하며, 발병률은 100만 명 중 약 300명 정도이다^{1,2)}. 급성췌장염은 췌장에만

영향을 미치는 경미한 정도의 염증반응에서 다발성 장기부전의 합병증에 이르는 중증 염증반응까지 그 증상이 다양하다³⁾. 경미한 수준의 급성췌장염에서 사망률은 약 10 %를 보이지만, 중증 급성췌장염에서 사망률은 20~30 %정도로 이는 폐

*Corresponding author : Sung-Joo Park, Department of Herbology, College of Oriental Medicine, Wonkwang University
· Tel : +82-63-850-6450 · E-mail : parksj08@wku.ac.kr

#First author : Dong-Goo Kim, Department of Herbology, College of Oriental Medicine, Wonkwang University

· Tel : +82-63-850-6837 · E-mail : kdg2409@naver.com

· Received : 15 October 2014 · Revised : 3 November 2014 · Accepted : 9 November 2014

기능 실조, 간 기능 실조, 순환장애 등 다발성 장기부전의 합병증으로 인한 것이다⁴⁻⁶. 급성 췌장염의 발병기전에 대해 많은 연구가 진행되고 있지만 아직까지 정확한 기전을 밝혀내지 못하고 있는 상황이다.

沒藥 (*Commiphora myrrha*)은 楸欖科 (감람과 : Burseraceae)에 속하는 沒藥나무의 껍질에 상처를 내어 흐르는 유액을 건조시켜 만든 약재이다. 性味는 苦·平하고, 心·肝·脾經에 작용한다. 溫通하고 香氣로 走竅하여 行瘀散血에 의한 活血止痛·消腫生肌하는 效能을 나타내어 外科·傷科의 要藥으로 쓰이며, 痛經, 經閉, 胃脘痛, 風濕痺痛, 跌打損傷, 腸癰, 瘡瘍久潰不斂 등을 치료한다⁷. 沒藥의 痛經, 消腫生肌, 胃脘痛, 腸癰 등에 대한 주치가 급성췌장염의 증상 치료에 효과가 있을 것으로 사료되어 본 실험에 사용하게 되었다.

이에 본 연구에서는 活血祛瘀藥의 종류인 沒藥을 실험 약재로 사용하여, cerulein으로 유도한 급성 췌장염 모델에서 沒藥 물 추출물의 급성 췌장염 보호 효과에 대해 관찰하였다. 이를 위해 급성 췌장염을 유발한 생쥐에 沒藥 물 추출물을 전처리한 후, 급성 췌장염의 진행에 따른 생쥐 몸무게에 대한 췌장무게 비율, 췌장의 조직학적 변화, 췌장 소화효소인 amylase와 lipase 분비도, 호중구 침윤도를 측정하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 약재

본 실험에 사용한 沒藥은 음니허브 (영천, 한국)에서 구입하여 원광대학교 본초학교실에서 정선한 후 사용하였다. 沒藥 물 추출물은 물 1 L에 沒藥 100g을 넣고 2시간 30분 동안 전탕한 액을 여과한 후 동결 건조하여 3차 증류수에 녹여서 필터한 후 사용하였다. 동결 건조시킨 후 최종 얻은 가루는 11.56g으로 수율은 11.56% 이었다.

2) 시약

Cerulein, Formalin, Xylene, Hematoxylin, Eosin, Hexadecyltrimethyl ammonium bromide (HTAB)는 Sigma (St. Louis, MO, USA)에서 구입하였다. Amylase assay kit, Lipase assay kit는 BioAssay (Hayward, CA, USA)에서 구입하였다. 실험에 사용된 모든 시약은 분석용 등급 이상으로 사용하였다.

3) 실험동물

모든 실험은 원광대학교에서 정해놓은 동물 관리 규정에 따라 수행되었다. 본 실험에 사용한 C57BL/6 mouse (체중 15-20g, female)는 오리엔트 바이오 (성남, 경기도, 대한민국)에서 구입하였다. 실험동물은 원광대학교 한의과대학 동물 사육실에서 일정한 조건 (온도: 21 ± 2 °C, 습도: 50~60 %, 명암: 12 시간 주기)하에서 일반 고형사료 (오리엔트 바이오, 성남)와 물을 충분히 공급하면서 환경 적응을 위해 일주일 동안 적응시킨 후 실험하였다.

2. 방법

1) 급성 췌장염 유발

췌장염을 유발시키기 위해 16시간 동안 금식 시킨 후, cerulein (50 µg/kg)을 1시간 주기로 총 6번 복강 주사하여 급성췌장염을 유발하였다. 沒藥 물 추출물 (0.1, 0.2, 0.5 g/kg)은 첫 번째 cerulein을 주사하기 1시간 전 복강 주사하였다. 대조군은 생리식염수를 복강 주사하였다. Cerulein을 마지막으로 주사 한 후 6시간 뒤에 개복하여 혈액을 채취하고 췌장을 적출하였다.

2) 혈청분리

Cerulein을 마지막으로 주입 후 6시간 뒤에 마우스를 마취시켰다. Syringe를 이용하여 심장에서 혈액을 채취하였으며 혈액은 3,000 rpm, 4 °C에서 20분간 원심 분리하여 혈청만 분리하였다.

3) 혈청 Amylase, Lipase

소화효소인 amylase, lipase는 분리된 혈청에서 정량 하였다. 혈청 amylase의 측정은 ADIVA 1650 (BAYER, USA) system으로 하였고, 혈청 lipase의 측정은 Cobas-mira (Rochs, USA) system으로 하였다.

4) 췌장 중량/체중 비율 측정

Cerulein 최초 투여 11시간 후에 췌장을 적출한 후 pancreas weight/body weight 계산식을 통하여 체중에 대한 췌장의 중량 비율을 측정하였다.

5) 조직학적 관찰 및 분석

췌장 조직을 적출하고 4% formalin용액을 사용하여 고정시킨 다음 일반적인 조직표본 제작방법으로 Hematoxylin & Eosin (H&E) 염색을 시행하였다. 카메라부착 광학현미경 (Olympus BX51, Japan)으로 관찰한 후 사진을 촬영하였다.

6) Myeloperoxidase (MPO) assay

췌장에서의 호중구 침윤 (Neutrophils infiltration)은 조직의 MPO 활성도 측정을 통하여 검사하였다. 50mM phosphate buffer (pH 6.0)와 HTAB 용액에 조직을 담가 0 °C에서 45초간 분쇄한 후 10,000 rpm, 4 °C로 20분간 원심분리하였다. 96well에 supernatant, 0.5 % HTAB, O-dianisidine (0.68 mg/ml), 0.003 % hydrogenperoxide를 각 50ml씩 넣은 후 ELISA reader를 이용 450nm에서 흡광도를 측정하였다.

7) 통계처리

모든 실험 결과는 3회 이상 실시하여 그 평균값을 기초로 Mean \pm S.E.로 나타내었다. 실험결과에 대한 통계처리는 SPSS 분석프로그램 (v22.0)의 one way ANOVA에 준하였고, Duncan method로 사후검증을 하였다. P-value가 0.05 미만일 경우 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 沒藥 물 추출물이 췌장 중량/체중 비율 (PW/BW)

변화에 미치는 효과

일반적으로 급성 췌장염을 유발하게 되면 구토, 탈수 등으로 인해 체중은 감소하고, 췌장에 부종이 유발되어 췌장무게는 증가하게 되므로 pancreas weight(PW)/body weight(BW)의 비율은 췌장염의 중요한 지표로 사용된다. 따라서 본 실험에서는 沒藥 물 추출물 (0.1, 0.2, 0.5 g/kg)을 1 시간 전 처리 한 후, cerulein을 6번 복강 투여하여 급성 췌장염을 유발하였다. Cerulein 마지막 주사 후 6 시간 뒤 췌장 중량에 대한 체중 비율 변화를 측정하였다. 정상군에 비해 cerulein을 투여한 군에서 PW/BW의 비율이 증가하였으나, 沒藥 물 추출물을 전 처리 한 결과 농도 의존적으로 PW/BW 비율이 감소하였다(Fig. 1).

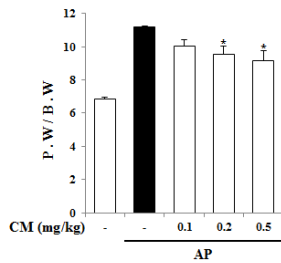


Fig. 1. Effects of CM on pancreatic weight/body weight ratio during cerulein-induced acute pancreatitis. Mice were pre-treated with CM (0.1, 0.2, or 0.5 g/kg) 1 h before the first cerulein (50 µg/kg) injection. Data show the mean±S.E. for 3 mice for each group. The results were similar in 3 additional experiments. **P*<0.05 vs cerulein treatment alone.

2. 沒藥 물 추출물이 췌장 조직에 미치는 효과

급성 췌장염의 유발로 인한 췌장 조직의 손상도와 염증의 정도를 관찰하기 위해 沒藥 물 추출물 (0.1, 0.2, 0.5 g/kg)을 1 시간 전 처리 한 후, cerulein을 6번 복강 투여하여 급성 췌장염을 유발하였다. Cerulein 마지막 주사 후 6시간 뒤 췌장을 분리하여 H&E 염색 방법으로 췌장의 조직학적 구조 및 염증 정도를 관찰하였다. 분석 결과, 정상군에서는 췌장의 전형적인 조직 구조를 나타냈다. 그러나 cerulein을 투여한 군에서는 조직 사이에 염증성 세포들의 침윤과 부종으로 인한 조직 사이의 간격이 증가됨을 관찰하였다. 그러나 沒藥 물 추출물을 전 처리한 군에서는 cerulein 투여한 군에 비해 농도 의존적으로 부종 및 염증을 감소함으로써 보호 효과를 보여주었다(Fig. 2).

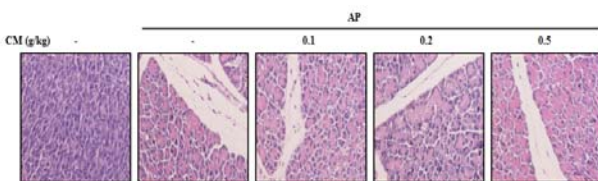


Fig. 2. Effects of CM on pancreas histology during cerulein-induced acute pancreatitis. 400x magnification of representative hematoxylin and eosin (H&E)-stained sections of pancreas in saline-treated mice, in mice given cerulein, and in mice given CM (0.1, 0.2, or 0.5 g/kg) 1 h before the first cerulein (50 µg/kg) injections. The results were similar in 3 additional experiments.

3. 沒藥 물 추출물이 소화효소 활성에 미치는 효과

급성 췌장염이 유발되면 소화효소의 분비가 증가되기 때문에 혈청 amylase, lipase 수치는 임상적으로 많이 사용되는 급성 췌장염의 생화학적 수치이다. 沒藥 물 추출물 (0.1, 0.2, 0.5 g/kg)을 1시간 전 처리 한 후, cerulein을 6 번 복강 투여하여 급성 췌장염을 유발하였다. Cerulein 마지막 주사 후 6시간 뒤 채취한 혈액의 혈청에서 amylase, lipase의 활성을 측정하였다. 정상군에 비해 cerulein을 투여한 군에서는 amylase, lipase의 수치가 증가한 것을 관찰하였다. 하지만 沒藥 물 추출물을 전 처리한 군에서는 cerulein을 투여한 군에 비해 혈청 amylase, lipase의 수치가 농도 의존적으로 감소하였다(Fig. 3).

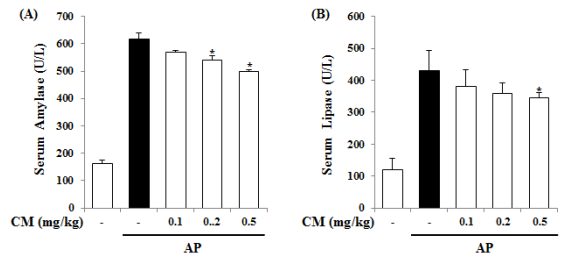


Fig. 3. Effects of CM on the production of digestive enzymes such as (A) serum amylase (B) serum lipase during cerulein-induced acute pancreatitis. Mice were pre-treated with CM (0.1, 0.2, or 0.5 g/kg) 1 h before the first cerulein (50 µg/kg) injection. Data show the mean±S.E. for 3 mice for each group. The results were similar in 3 additional experiments. **P*<0.05 vs cerulein treatment alone.

4. 沒藥 물 추출물이 MPO 활성에 미치는 효과

MPO는 호중구에서 발견되는 효소로써, 급성 췌장염 유발 시 호중구의 유입이 증가하기 때문에 호중구 침윤의 지표로 MPO 활성을 확인하였다. 沒藥 물 추출물이 호중구 침윤에 미치는 영향을 조사하기 위해 沒藥 물 추출물 (0.1, 0.2, 0.5 g/kg)을 1시간 전 처리 한 후, cerulein을 6 번 복강 투여하여 급성 췌장염을 유발하였다. Cerulein 마지막 주사 후 6시간 뒤 췌장을 분리하여 MPO 활성을 측정하였다. 정상군에 비해 cerulein을 투여한 군에서는 MPO 활성이 증가함을 관찰하였다. 하지만 沒藥 물 추출물을 전 처리한 군에서는 cerulein을 투여한 군에 비해 농도 의존적으로 MPO 활성이 감소하였다(Fig. 4).

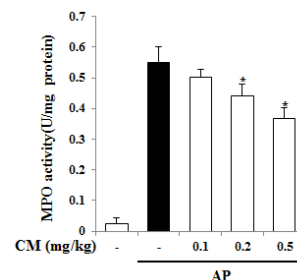


Fig. 4. Effects of CM on MPO activity during cerulein-induced acute pancreatitis. Mice were pre-treated with CM (0.1, 0.2, or 0.5 g/kg) 1 h before the first cerulein (50 µg/kg) injection. Data show the mean±S.E. for 3 mice for each group. The results were similar in 3 additional experiments. **P*<0.05 vs cerulein treatment alone.

고찰

급성췌장염의 주된 병인은 술과 담석으로 이는 전체 병인 중 약 80 %를 차지한다. 다른 원인으로는 약물의 독성, 대사 질환, 감염, 고지혈증 등이 있다⁸⁾. 급성췌장염의 증후로는 췌장의 부종, 선방세포의 괴사, 호중구 침윤, 출혈, amylase와 lipase 등 소화효소의 활성화, 인터루킨과 종양 괴사인자 같은 전염증성 사이토카인 등이 있다⁹⁻¹²⁾. 현재 사용되고 있는 급성췌장염의 치료약물은 단백질 분해 억제제로 gabexate mesilate가 대표적인 약물이다¹³⁾. 그러나 단백질 분해 억제제는 오직 소화효소만 억제할 뿐 염증과 증상은 억제하지 못하는 한계가 있다. 따라서 급성췌장염의 염증치료제 개발이 필수적인 실정이다.

한의학적으로 급성 췌장염의 한방적 범주에 대한 구체적인 기록은 없으나, 환자의 주된 증상이나 변증의 유사점을 근거로心痛, 脾心痛, 胃脘痛, 結胸, 脇腹痛 등에서 본 병의 증후와 유사한 기록을 찾아볼 수 있다¹⁴⁾.

沒藥에 관한 선행 연구들을 살펴보면 종양세포인 MCF-7, HS-1 세포에서 항암효과¹⁵⁾, 포르말린으로 유도한 생쥐의 발부종에서 에탄올, 에테르 추출물의 항염증, 진통효과¹⁶⁾, LPS로 유도한 쥐의 포도막염 모델에서 항산화, 항염증효과¹⁷⁾, 사람 머리와 목 암세포에서 STAT3, HIF-1 α 유전자 감소를 통한 암세포 성장 억제효과¹⁸⁾ 등이 보고되어있다. 이와 같이 沒藥에 대한 다양한 연구가 이루어지고 있지만, 급성 췌장염에 대한 효과를 검증할 수 있는 연구 및 보고가 되어 있지 않다.

본 연구에서 급성 췌장염을 유도하기 위해 사용한 cerulein은 cholecystokinin (CCK) 유사물질로써 췌장 선방세포의 소화효소, 인터루킨, 사이토카인 등의 분비를 촉진함으로써 급성췌장염을 유발한다¹⁹⁻²¹⁾. Cerulein으로 유도한 설치류의 급성췌장염 모델은 사람의 경우와 비교하였을 때 해부학적 소견상 약간의 차이는 있지만, 기능적인 면으로서의 외분비기능과 내분비기능 등 병리조직학적 소견에 대한 재현성이 뛰어나므로 가장 널리 이용하는 모델이며 본 연구에서도 이러한 모델을 사용하여 급성췌장염을 유발하였다²²⁾.

급성 췌장염이 발병하면 부종으로 인해 몸무게에 대한 췌장의 비율이 높아지게 된다²³⁾. 본 연구에서 沒藥 물 추출물이 급성 췌장염 유발 시 몸무게에 대한 췌장 비율을 감소 시켰으므로, 급성 췌장염 시 발생하는 췌장의 부종을 억제하는 효과가 있음을 의미한다.

급성 췌장염이 유발되면 췌장 조직에 염증, 부종, 괴사, 공포화가 나타남으로 인해 췌장에 손상을 초래하게 된다²⁴⁾. 본 연구에서 沒藥 물 추출물이 급성 췌장염 유발 시 췌장 조직의 손상에 미치는 영향을 관찰하였으며, 沒藥 물 추출물 투여로 인해 췌장 조직의 손상이 억제됨을 관찰하였다. 이는 췌장 조직 손상에 대한 보호 효과가 있음을 의미한다.

췌장 소화효소인 amylase와 lipase의 수치는 급성 췌장염의 지표로 많이 사용된다²⁵⁾. 췌장 소화효소의 증가는 급성 췌장염의 초기 단계에서 선방세포에 손상을 입히며 췌장의 염증 과정에 관여한다²⁶⁾. 정상치에 비해 혈청 amylase는 약 3배, 혈청 lipase는 약 5배 이상 증가 하였을 때 급성췌장염으로 판단하며, amylase수치는 단시간에 증가, 감소하는 특징이 있는 반면 lipase수치는 오랫동안 증가상태를 유지하는 특징이 있다²⁷⁾. 본 연구에서 沒藥 물 추출물이 췌장 소화효소인

amylase와 lipase에 미치는 영향을 관찰하였으며, 이에 대해 유의적으로 감소함을 관찰하였다. 이는 沒藥 물 추출물이 급성 췌장염 시 일어나는 소화효소의 과분비를 억제함으로써 보호 효과를 나타내는 것을 의미한다.

호중구는 염증이 발생한 부위로 이동하며, 염증세포에 가장 먼저 반응하는 세포이다²⁸⁾. MPO는 호중구에 존재하는 효소로써 호중구가 항원을 제거하는 식균작용을 하도록 도와준다. 급성 췌장염이 발병하면 췌장에 호중구의 유입이 일어나게 되므로 MPO수치를 통해 호중구의 유입정도를 측정할 수 있으며, 이를 염증 지표로써 사용할 수 있다. 본 연구에서 급성 췌장염 유발 시 증가한 MPO수치가 沒藥 물 추출물을 투여함으로써 인해 감소하였으므로, 沒藥 물 추출물이 염증을 억제하였음을 의미한다.

이와 같은 결과를 종합해 보았을 때, 沒藥 물 추출물은 cerulein으로 유도한 급성 췌장염에서 췌장 손상억제, 췌장 중량/체중 비율 감소, 소화효소 분비 억제 및 호중구 침윤을 억제함으로써 염증 억제에 효과적인 약물임을 확인할 수 있었다. 이를 통해 추후 급성 췌장염의 예방 및 치료제 개발에 있어서 응용 가능성이 있는 약물로 판단한다.

결론

본 실험은 급성 췌장염에 대한 沒藥 물 추출물의 보호효과를 알아보기 위하여 cerulein으로 유도한 급성 췌장염 모델에서 조직학적 관찰, 췌장의 중량/체중 비율, 혈청 amylase와 lipase 수치, 호중구 침윤도를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 沒藥 물 추출물 투여군은 대조군에 비해 몸무게에 대한 췌장중량의 비율을 유의성 있게 억제하였다.
2. 沒藥 물 추출물 투여군은 대조군에 비해 췌장 조직의 조직학적 손상을 유의성 있게 억제 하였다.
3. 沒藥 물 추출물 투여군은 대조군에 비해 혈청 amylase, lipase 활성을 유의성 있게 억제하였다.
4. 沒藥 물 추출물 투여군은 대조군에 비해 췌장의 호중구 침윤을 농도 의존적으로 억제 하였다.

이와 같은 결과로 보아 沒藥 물 추출물은 급성 췌장염에 대한 보호 효과가 있음을 확인할 수 있었다.

감사의 글

본 연구는 2014년도 보건장학회의 지원으로 수행하였음.

References

1. Zhou MT, Chen CS, Chen BC, Zhang QY, Andersson

- R. Acute lung injury and ARDS in acute pancreatitis: mechanisms and potential intervention. *World J Gastroenterol*. 2010 ; 16(17) : 2094-9.
2. Andersson R, Andersson B, Haraldsen P, Drewsen G, Eckerwall G. Incidence, management and recurrence rate of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2004 ; 39(9) : 891-4.
 3. Pandol SJ, Saluja AK, Imrie CW, Banks PA. Acute pancreatitis: bench to the bedside. *Gastroenterology*. 2007 ; 132(3) : 1127-51.
 4. Kusske AM, Rongione AJ, Reber HA. Cytokines and acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 1996 ; 110(2) : 639-42.
 5. Bhatia M, Neoptolemos JP, Slavin J. Inflammatory mediators as therapeutic targets in acute pancreatitis. *Curr Opin Investig Drugs*. 2001 ; 2(4) : 496-501.
 6. Jo IJ, Bae GS, Park KC, Choi SB, Jung WS, Jung SY, Cho JH, Choi MO, Song HJ, Park SJ. *Scolopendra subspinipes mutilans* protected the cerulein-induced acute pancreatitis by inhibiting high-mobility group box protein-1. *World J Gastroenterol*. 2013 ; 19(10) : 1551-62.
 7. Seo BI, Lee JH, Choi HY, Kwon DR, Boo YM. *Herbal Medicine*. Seoul : Younggrimsa. 2008 : 582-3.
 8. Kota SK, Krishna SV, Lakhtakia S, Modi KD. Metabolic pancreatitis: Etiopathogenesis and management. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 ; 17(5) : 799-805.
 9. Bhatia M, Wong FL, Cao Y, Lau HY, Huang J, Puneet P, Chevali L. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2005 ; 5(2-3) : 132-44.
 10. Regner S, Manjer J, Appelros S, Hjalmarsson C, Sadic J, Borgström A. Protease activation, pancreatic leakage, and inflammation in acute pancreatitis: differences between mild and severe cases and changes over the first three days. *Pancreatology*. 2008 ; 8(6) : 600-7.
 11. Büchler MW, Gloor B, Müller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg*. 2000 ; 232(5) : 619-26.
 12. Rau BM, Krüger CM, Schilling MK. Anti-cytokine strategies in acute pancreatitis: pathophysiological insights and clinical implications. *Rocz Akad Med Białymst*. 2005 ; 50 : 106-15.
 13. Kim SC, Yang HR. Clinical efficacy of gabexate mesilate for acute pancreatitis in children. *Eur J Pediatr*. 2013 ; 172(11) : 1483-90.
 14. Jenkins DJ, Kendall CW, Augustin LS, Franceschi S, Hamidi M, Marchie A, Jenkins AL, Axelsen M. Glycemic index: Overview of implications in health and disease. *Am J Clin Nutr*. 2002 ; 76(1) : 266S-73S.
 15. Chen Y, Zhou C, Ge Z, Liu Y, Liu Y, Feng W, Li S, Chen G, Wei T. Composition and potential anticancer activities of essential oils obtained from myrrh and frankincense. *Oncol Lett*. 2013 ; 6(4) : 1140-6.
 16. Su S, Wang T, Duan JA, Zhou W, Hua YQ, Tang YP, Yu L, Qian DW. Anti-inflammatory and analgesic activity of different extracts of *Commiphora myrrha*. *J Ethnopharmacol*. 2011 ; 134(2) : 251-8.
 17. Kalariya NM, Shoeb M, Reddy AB, Zhang M, van Kuijk FJ, Ramana KV. Prevention of endotoxin-induced uveitis in rats by plant sterol guggulsterone. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 ; 51(10) : 5105-13.
 18. R.J. Leeman-Neill, S.E. Wheeler, S.V. Singh, S.M. Thomas, R.R. Seethala, D.B. Neill, M.C. Panahandeh, E.R. Hahm, S.C. Joyce, M. Sen, Q. Cai, M.L. Freilino, C. Li, D.E. Johnson, J.R. Grandis. Guggulsterone enhances head and neck cancer therapies via inhibition of signal transducer and activator of transcription-3. *Carcinogenesis*. 2009 ; 30(11) : 1848-56.
 19. Kim TH, Bae GS, Oh HJ, Kim MS, Park KC, Koo BS, Kim BJ, Yang YS, Park DE, Lee JH, Seo SW, Shin YK, Yun KJ, Sohn DH, Kim HJ, So HS, Park RK, Song HJ, Park SJ. 2',4',6'-Tris(methoxymethoxy) chalcone (TMMC) attenuates the severity of cerulein-induced acute pancreatitis and associated lung injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001 ; 301(4) : 694-706.
 20. Bae GS, Kim MS, Park KC, Koo BS, Jo IJ, Choi SB, Lee DS, Kim YC, Kim TH, Seo SW, Shin YK, Song HJ, Park SJ. Effect of biologically active fraction of *Nardostachys jatamansi* on cerulein-induced acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2012 ; 18(25) : 3223-34.
 21. Cope O, Culver PJ, Mixer CG Jr, Nardi GL. Pancreatitis, a diagnostic clue to hyperparathyroidism. *Ann Surg*. 1957 ; 145(6) : 857-63.
 22. Lee HS. Experimental animal models of pancreatic disease. *Kor J Gastroenterol seminar*. 2002 : 144-51.
 23. Panteghini M, Pagani F, Bonora R. Clinical and analytical evaluation of a continuous enzymatic methods for measuring pancreatic lipase activity. *Clin Chem*. 1993 ; 39(2) : 304-8.
 24. Granger J, Remick D. Acute pancreatitis : models, markers, and mediators. *Shock*. 2005 ; 24(1) : 45-51.
 25. Matull WR, Pereira SP, O'Donohue JW. Biochemical markers of acute pancreatitis. *J Clin Pathol* 2006 ; 59(4) : 340-4.
 26. Pereda J, Sabater L, Aparisi L, Escobar J, Sandoval J, Viña J, López-Rodas G, Sastre J. Interaction between cytokines and oxidative stress in acute pancreatitis. *Curr Med Chem*. 2006 ; 13(23) : 2775-87.
 27. Tietz NW, Shuey DF. Lipase in serum--the elusive enzyme: an overview. *Clin Chem*. 1993 ;

39 : 746-56.

28. Colgan SP, Ehrentraut SF, Glover LE, Kominsky DJ, Campbell EL. Contributions of neutrophils to resolution of mucosal inflammation. *Immunol Res.* 2013 ; 55(1-3) : 75-82.