

加減大黃芒硝湯 및 그 구성약재가 Cerulein으로 유도된 생쥐의 急性 胰臟炎에 미치는 影響

유주연, 유근정, 신용진, 이언정
원광대학교 한의과대학 내과학교실

Effects of an Herbal Medicine, *Gagam-daewhang mangcho-tang*, and its Components on Cerulein-induced Acute Pancreatitis in Mice

Ju-yeon Yu, Keun-jeong Yu, Yong-jeen Shin, Un-jung Lee
Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Won-Kwang University

ABSTRACT

Objectives: This study investigated the effects of *Gagam-daewhang mangcho-tang* (GDM) and its components on cerulein-induced acute pancreatitis (AP) in mice.

Methods: The AP mouse model was induced by intra-peritoneal injection of cerulein (50 µg/kg) at hourly intervals for 6 times. The experimental drug was administrated intraperitoneally 1 hour prior to the first injection of cerulein. Mice were sacrificed at 6 hours after the last injection of cerulein. Blood samples were taken to determine serum amylase level. The pancreas and lungs were rapidly removed for histochemical examination and myeloperoxidase (MPO) assays.

Results: Administration of modified GDM significantly reduced the ratio of pancreas/body weight, level of serum amylase, neutrophil infiltration, and histological damage of the pancreas and lung. In a test of the components of GDM, the *Salvia miltiorrhiza* (SM) group showed a significant suppression of the severity of AP. In an experiment testing the concentration of SM, the 150 mg/kg SM group showed significant attenuation of the severity of AP.

Conclusions: Modified GDM and a SM water extract could attenuate AP and AP-associated lung injury via suppression of digestive enzyme secretion and MPO activity.

Key words: acute pancreatitis, *Daewhang mangcho-tang*, *Daio bosho-to*

1. 서론

급성 췌장염은 췌장의 급성 염증성 병변으로 상복부의 급성 복통 발작과 압통 및 오심, 구토, 발열 등을 동반하는 질환이다¹.

- 투고일: 2015.04.24, 심사일: 2015.06.20, 게재확정일: 2015.06.24
- 교신저자: 이언정 전북 전주시 덕진구 덕진동 2가 142-1
원광대학교 전주한방병원 신계내과학교실
TEL: 063-270-1065 FAX: 063-270-1199
E-mail: ejlee1016@hanmail.net

· 이 논문은 2015년도 원광대학교 대학원 한의학 박사학위 논문임.

급성 췌장염은 인구 10만 명당 10~46명가량 발생되며 일반적으로 약 80% 정도가 가벼운 임상 증상을 보이며 보존적 치료만으로 합병증 없이 완전 치유되지만 약 20%에서 패혈증, 쇼크, 폐 손상 등 다발성 장기부전의 중증 합병증을 동반함으로써 췌장염과 연관된 사망률은 약 10~15%로 보고된 바 있다².

급성 췌장염의 치료는 금식, 정맥수액 공급, 항생제 투여 등의 보존적 치료와 합병증에 대한 대증요법이 시행되고 있으나 시도되고 있는 치료법 중

에 그 효과가 명확히 입증된 치료법은 거의 없는 실정이다³.

한의학에서 급성 췌장염은 문헌 중에 직접적으로 언급된 적은 없지만, 췌장염 발생 시의 통증 부위 및 증상의 유사점을 볼 때, 脾心痛, 胃脘痛, 結胸, 脇腹痛 등의 종류에 해당된다고 할 수 있다⁴. 이에 근거하여 최근에는 급성 췌장염의 예방 및 치료에 한의학적인 관점으로 접근하려는 시도가 많아지고 있으며 單味⁵⁻⁷ 및 처방⁸⁻¹⁰ 등의 실험 연구들이 다양하게 보고되고 있다.

본 실험에서 사용된 加減大黃芒硝湯은 대황, 망초, 황금, 단삼으로 이루어져 있으며 본 처방으로 급성췌장염 환자들을 치유한 임상례가 보고된 바 있다¹¹. 각 약물에 따른 약리적 연구를 보면 대황은 瀉下 및 항염·항괴양 작용^{12,13}, 망초는 瀉下 및 조직탈수 작용¹⁴, 황금은 항염 작용¹⁵, 단삼은 위점막 보호¹⁶ 및 항염 작용¹⁷ 등이 밝혀져 있으나 급성췌장염에 대한 직접적인 보호효과를 확인한 연구는 없었으며, 더욱이 본 처방으로 급성췌장염에 대한 임상례는 보고된 바 있으나¹¹ 실험 연구된 적은 없기에 처방 및 각 구성약물에 따른 급성췌장염의 보호효과를 실험해보고자 하였다.

본 연구에서는 cerulein으로 유도한 급성 췌장염 실험 모델인 마우스에게 실험약물을 전 처리한 후, 급성 췌장염의 진행에 따른 췌장의 부종도, 췌장 및 폐의 조직학적 변화, 호중구 침윤도, 췌장 소화효소의 분비 등을 관찰하였고 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1. 재 료

1) 약 재

실험 약재인 대황(*Rheum palmatum*, RP), 망초(*Erigeron canadensis*, EC), 황금(*Scutellaria baicalensis*, SB), 단삼(*Salvia miltiorrhiza*, SM)은 (주) 옴니 허브(대구, 대한민국)에서 구입한 후 정선하여 사용하였다.

2) 실험동물

본 실험에 사용한 C57BL/6 mouse(체중 15~20 g, aged 6 weeks, female)는 오리엔트 바이오(성남, 경기도, 대한민국)에서 구입하여 일주일의 적응 기간 후 실험을 진행하였다. 모든 실험은 원광대학교에서 정해놓은 동물 관리 규정에 따라 수행되었다.

3) 실험시약

Cerulein, 10% Formalin, Xylen, Ethanol, Triton X-100, hexadecyltrimethylammonium bromide는 Sigma(St. Louis, MO, USA)에서 구입하였다.

2. 방 법

1) 약물 추출

(1) 加減大黃芒硝湯 총 100 g(대황 20 g, 망초 20 g, 황금 30 g, 단삼 30 g)을 물 1000 ml에 약탕기(대웅, 한국)로 2시간 반 동안 가열 추출하여 여과한 후, -80 °C에서 동결 건조하여 加減大黃芒硝湯 건조분말 23.4 g(회수율 23.4%)을 얻었다.

(2) 구성약재의 효과 검증 실험을 위해 대황 100 g, 망초 100 g, 황금 100 g, 단삼 100 g을 각각 물 1000 ml에 약탕기(대웅, 한국)로 2시간 반 동안 가열 추출하여 여과한 후, -80 °C에서 동결 건조하여 각각의 건조분말을 얻었다. 대황은 18.2 g(회수율 18.2%), 망초는 17.4 g(회수율 17.4%), 황금은 20.3 g(회수율 20.3%), 단삼은 19.2 g(회수율 19.2%)을 얻었다.

2) 실험군 설정

실험동물은 각 군당 3마리씩 나누어 3번 반복 실험 하였다.

아무런 처치를 하지 않은 정상군, 생리식염수를 주입한 뒤 급성췌장염을 유발시킨 대조군, 실험 약물을 주입한 뒤 급성췌장염을 유발시킨 실험군으로 나누었다. 첫 번째 실험의 실험군은 加減大黃芒硝湯의 투여 농도에 따라 100 mg/kg 투여군, 500 mg/kg 투여군, 1000 mg/kg 투여군으로 나누었다. 두 번째 실험의 실험군은 加減大黃芒硝湯 500 mg/kg 투여군(GDM)과 그 구성약물인 대황 500 mg/kg

투여군(RP), 망초 500 mg/kg 투여군(EC), 황금 500 mg/kg 투여군(SB), 단삼 500 mg/kg 투여군(SM)으로 나누었다. 세 번째 실험의 실험군은 단삼의 투여 농도에 따라 단삼 50 mg/kg 투여군(SM 50), 단삼 150 mg/kg 투여군(SM 150), 加減大黃芒硝湯 500 mg/kg 투여군(GDM 500)으로 나누었다.

3) 급성 췌장염 유발

정상군을 제외한 모든 실험동물은 실험 시작 16 시간 전부터 금식시켰다. 실험군은 실험 약물(加減大黃芒硝湯 및 각 구성약제)을 복강 주사하고 급성췌장염을 유발시키기 위해 1시간 후부터 cerulein (50 µg/kg)을 1시간 단위로 6번 복강 주사 하였다. 대조군은 약물 대신에 생리 식염수를 복강 주사하고 cerulein(50 µg/kg)을 1시간 단위로 6번 복강 주사 하였다. Cerulein을 마지막으로 주사하고 6시간 후에 개복하여 혈액을 채취하고 췌장을 적출하였다(Fig. 1).

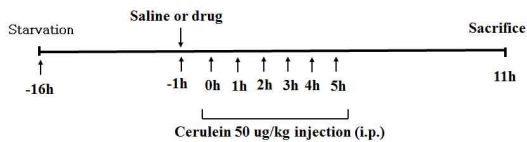


Fig. 1. The experimental protocols.

Mice were pre-treated with saline or experimental drug 1 hr before cerulein administration. Then acute pancreatitis was developed by subsequent six additional cerulein injection. Mice were sacrificed 6 hrs after the last cerulein injection.

4) 혈청 분리

Cerulein을 마지막으로 주입하고 나서 6시간 후에 마우스를 마취시켰다. Syringe를 이용하여 심장에서 혈액을 채취했으며 혈액은 3,000 rpm, 4 °C에서 20분간 원심 분리하여 혈청만 분리하였다.

5) 췌장 중량/체중 비율 측정

Cerulein 최초 투여 11시간 후에 췌장을 적출한 후 pancreas weight/body weight 계산식을 통하여 체중에 대한 췌장의 중량 비율(P.W/B.W)을 측정하였다.

6) 혈청 amylase 측정

소화 효소인 amylase는 분리된 혈청에서 정량하였다. 혈청 amylase의 측정은 ADIVA 1650(BAYER, USA) system으로 하였다.

7) 조직학적 관찰 및 분석

마지막 Cerulein 주입 후 6시간 뒤에 췌장 조직과 폐 조직을 분리하였다. 췌장 조직과 폐 조직을 각각 10% formalin 용액을 사용하여 고정시킨 다음, 일반적인 조직 표본 제작 방법으로 Hematoxylin & Eosin(H & E) 염색을 시행하였다. 카메라 부착 광학현미경(Olympus BX51, Japan)으로 관찰한 후 사진을 촬영하였다. 조직 손상 정도는 0(정상)에서 3(가장 심함)으로 기준을 정하여 파악하였다.

8) Myeloperoxidase(MPO) assay

췌장과 폐에서의 호중구 침윤은 조직의 MPO 활성도를 측정하여 검사하였다. 50 mM phosphate buffer (pH 6.0)와 0.5% Hexadecyl Trimethyl-Ammonium Bromide(HTAB) 용액에 조직을 담귀 0 °C에서 45 초 동안 분쇄한 후 10,000 rpm, 4 °C로 20분간 원심 분리 하였다. 96 well에 supernatant, 0.5% HTAB, O-dianisidine(0.68 mg/ml), 0.003% hydrogenperoxide를 각 50 µl씩 넣은 후 reader를 이용, 450 nm에서 흡광도를 측정하였다.

9) 통계 처리

모든 실험 결과는 Mean±SE로 표시하였으며, 통계분석은 SPSS 12.0을 이용하였다. one-way ANOVA를 사용하여 p<0.05일 때 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

III. 결 과

1. 加減大黃芒硝湯이 급성췌장염에 미치는 영향

1) 췌장 중량/체중 비율 변화

급성 췌장염이 발생하면 일반적으로 체중은 감소하고, 염증으로 인해 췌장에 부종이 생기면서 췌장의 무게는 증가하므로 체중과 췌장 무게의 비율은 췌장염의 중요한 지표가 된다. 이 연구에서는

급성 췌장염을 유발시킨 6시간 후 체중에 대한 체장의 중량을 측정하여 P.W/B.W의 변화를 측정하였다.

정상군(6.04±0.21)에 비하여 생리식염수를 주입한 대조군(12.71±0.76)과 실험군은 P.W/B.W가 유의성(**p*<0.05)있게 증가하였고, 加減大黃芒硝湯을 주입한 실험군에서는 100 mg/kg 투여군(12.09±0.47), 500 mg/kg 투여군(9.59±0.32), 1000 mg/kg 투여군(10.23±0.34) 모두 대조군에 비해 감소하였다. 그러나 100 mg/kg 투여군의 감소량은 통계적으로 유의성이 없었고 500 mg/kg 투여군과 1000 mg/kg 투여군만이 통계적으로 유의성(**p*<0.05)이 있었으며 1000 mg/kg 투여군보다 500 mg/kg 투여군이 더 많이 감소하였다(Fig. 2).

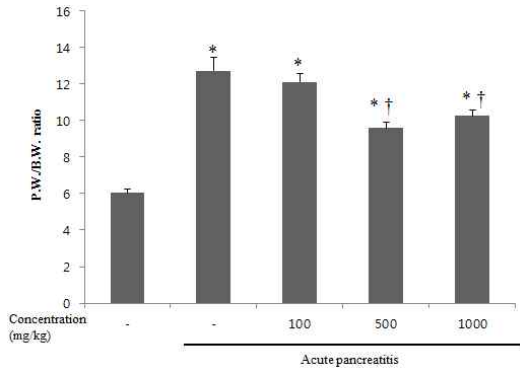


Fig. 2. The comparison of P.W/B.W on cerulein-induced AP.

Mice pretreated with GDM were challenged with intra-peritoneal injections of cerulein (50 µg/kg). Mice were sacrificed 6 hrs after the last cerulein injection. P.W/B.W was measured as indicated in the experimental protocol. Data show the mean±SE for 3 mice for each group. The results were similar in 3 additional experiments. **p*<0.05, versus the saline treatment; †*p*<0.05, versus cerulein treatment alone.

GDM : *Gagam-daewhang mangcho-tang*
 100 : GDM 100 mg/kg, 500: GDM 500 mg/kg,
 1000 : GDM 1000 mg/kg

2) 혈청 amylase 측정

혈청 amylase는 급성 췌장염에서 가장 일반적으로

사용되는 생화학적 지표로서, 정상군(343.49±34.68)보다 대조군(1130.22±57.76)과 실험군에서 유의하게(**p*<0.05) 높았다. GDM 100 mg/kg 투여군(1122.09±47.52)을 제외하고 500 mg/kg 투여군(765.71±25.70)과 1000 mg/kg 투여군(842.86±22.93)만이 대조군에 비하여 혈청 amylase의 활성이 유의성(**p*<0.05) 있게 억제되었다(Fig. 3).

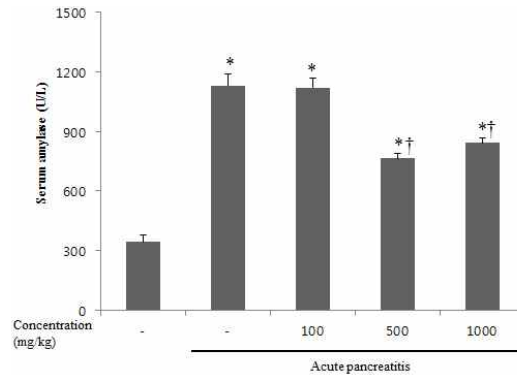


Fig. 3. Effects of GDM pretreatment on serum amylase activity during cerulein-induced AP.

Mice pretreated with GDM were challenged with intra-peritoneal injections of cerulein (50 µg/kg). Mice were sacrificed 6 hrs after the last cerulein injection. Serum of mice were harvested and levels of amylase were measured as indicated in the experimental protocol. Data show the mean±SE for 3 mice for each group. The results were similar in 3 additional experiments. **p*<0.05, versus the saline treatment; †*p*<0.05, versus cerulein treatment alone.

3) 조직학적인 관찰과 결과 분석 비교

(1) 췌장 조직의 관찰 결과 및 염증 정도

급성 췌장염이 유발되었을 때, 췌장은 부종과 염증이 일어나므로 그 정도가 급성 췌장염의 지표가 될 수 있다. 조직학적 분석 시, 조직 사이의 간격이 증가함을 척도로 부종의 정도를 파악하였으며 염증의 정도는 0(정상)에서 3(가장 심함)으로 기준을 정하여 파악하였다.

분석 결과, 췌장 조직의 부종 정도 측정에서는

Fig. 4와 같이 정상군(0.34±0.10)에 비해 대조군(2.5±0.12)과 실험군이 모두 유의성(**p*<0.05) 있게 증가하였다. GDM 100 mg/kg 투여군(2.44±0.07)을 제외하고 500 mg/kg 투여군(1.42±0.09)과 1000 mg/kg 투여군(1.79±0.06)만이 대조군에 비하여 유의성(†*p*<0.05) 있게 췌장 조직의 부종이 감소하였으며 500 mg/kg 투여군이 1000 mg/kg 투여군보다 더 크게 감소하였다. 췌장 조직의 염증 정도 측정에서도 정상군

(0.31±0.08)에 비해 대조군(2.69±0.17)과 실험군이 유의성(**p*<0.05) 있게 증가하였다. GDM 100 mg/kg 투여군(2.56±0.14)을 제외하고 500 mg/kg 투여군(1.67±0.12)과 1000 mg/kg 투여군(1.91±0.08)만이 대조군에 비하여 유의성(†*p*<0.05) 있게 염증 정도가 감소하였으며 500 mg/kg 투여군이 1000 mg/kg 투여군보다 더 크게 감소하였다(Fig. 4).

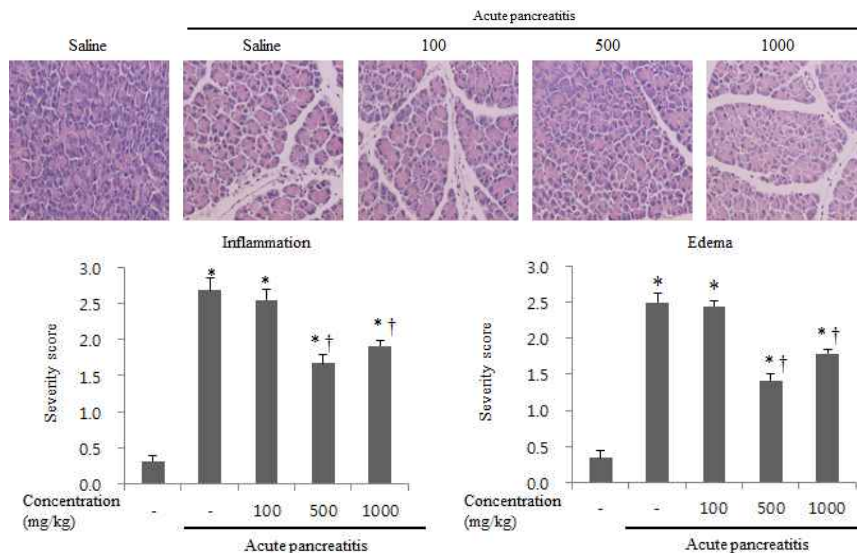


Fig. 4. Effects of GDM on inflammatory events in the pancreas after pancreatitis.

Representative H & E stained sections of the pancreas in the normal mice not given cerulein, in the control mice given cerulein, and in mice given GDM 1 hr before the first cerulein injections. Histological sections of the pancreas were scored from 0 (normal) to 3 (severe) for edema and inflammation. These figures show representative images of experiment group. The results were similar in 3 additional experiments. **p*<0.05, versus the saline treatment; †*p*<0.05, versus cerulein treatment alone. Original magnification (×200).

(2) 폐 조직의 관찰 결과 및 염증 정도

췌장염이 진행되면 폐와 같은 다른 장기에도 영향을 미쳐 호흡 부전과 같은 합병증을 유발하기도 한다. 따라서 췌장조직과 같은 방식으로 폐조직을 분리하여 조직의 손상 및 염증 정도를 파악하였다.

분석 결과, 염증 정도 측정에서 정상군(0.38±0.06)에 비해 대조군(2.67±0.10)과 실험군이 유의성(**p*<0.05)

있게 증가하였다. GDM 100 mg/kg 투여군(2.56±0.07)을 제외하고 500 mg/kg 투여군(1.66±0.10)과 1000 mg/kg 투여군(1.92±0.12)만이 대조군에 비하여 유의성(†*p*<0.05) 있게 염증 정도가 감소하였으며 500 mg/kg 투여군이 1000 mg/kg 투여군보다 더 크게 감소하였다(Fig. 5).

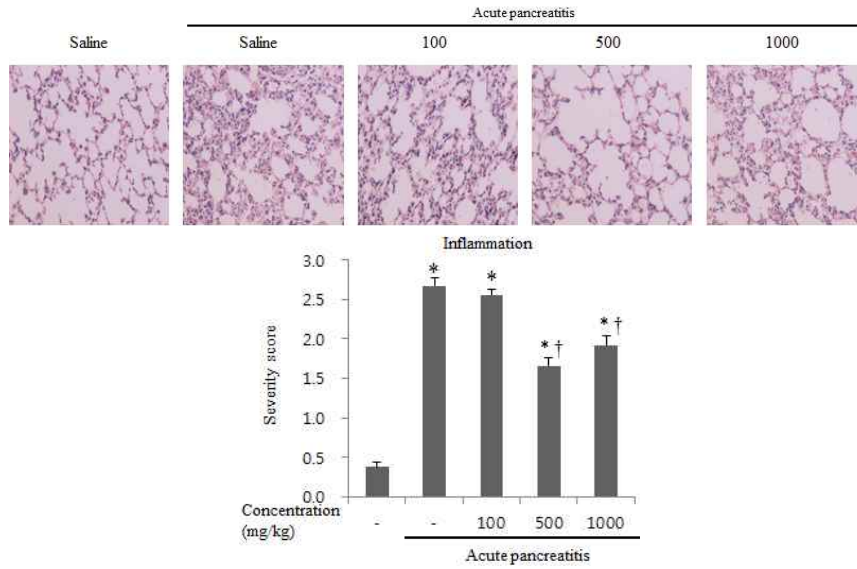


Fig. 5. Effects of GDM on Inflammatory Events in the Lung after Pancreatitis.

Representative H & E stained sections of the lung in the normal mice not given cerulein, in the control mice given cerulein, and in mice given GDM 1 hr before the first cerulein injections. Histological sections of the pancreas were scored from 0 (normal) to 3 (severe) for inflammation. These figures show representative images of experiment group. The results were similar in 3 additional experiments. * $p < 0.05$, versus the saline treatment; † $p < 0.05$, versus cerulein treatment alone. Original magnification ($\times 200$).

4) 호중구 침윤 정도의 측정 결과

췌장 조직에서 호중구 침윤의 지표인 MPO 활성을 측정하였다.

정상군(0.04)보다 대조군(0.26±0.01)과 실험군에서 MPO 활성이 유의하게(* $p < 0.05$) 높았다.

加減大黃芒硝湯 100 mg/kg 투여군(0.25±0.02)을 제외한 500 mg/kg 투여군(0.19±0.01)과 1000 mg/kg 투여군(0.20±0.01)만이 대조군에 비해 유의하게(† $p < 0.05$) MPO 활성이 감소하였다(Fig. 6).

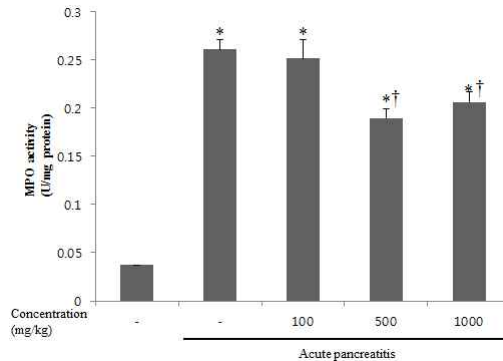


Fig. 6. Effects of GDM on AP-induced MPO activity.

Mice pretreated with GDM were challenged with intra-peritoneal injections of cerulein (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$). MPO activity was measured in pancreas 6 hrs after completion of cerulein injections. Data show the mean±SE for 3 mice for each group. The results were similar in 3 additional experiments. * $p < 0.05$, versus the saline treatment; † $p < 0.05$, versus cerulein treatment alone.

2. 加減大黃芒硝湯의 각 구성약물이 급성췌장염에 미치는 영향

1) 췌장 중량/체중 비율 변화

加減大黃芒硝湯의 각 구성약물이 급성췌장염에 미치는 영향을 알아보기 위해 각 약물별로 單味方을 만들어 실험해 보았으며, 앞서 시행한 실험에서 급성 췌장염 억제효과가 가장 좋았던 GDM 500 mg/kg 투여군을 positive control로써 설정하였다.

실험 결과 정상군(6.63±0.23)에 비하여 대조군(11.90±0.77)은 P.W/B.W가 유의성(* $p < 0.05$) 있게 증가하였고, SM 500 mg/kg 투여군(8.77±0.39)과 GDM 500 mg/kg 투여군(9.64±0.45)은 대조군보다 유의하게($^{\dagger}p < 0.05$) 감소하였다. 그러나 RP 500 mg/kg 투여군(12.05±0.39)과 EC 500 mg/kg 투여군(11.16±0.48), SB 500 mg/kg 투여군(11.31±0.46)의 감소량은 통계적으로 유의성이 없었다(Fig. 7).

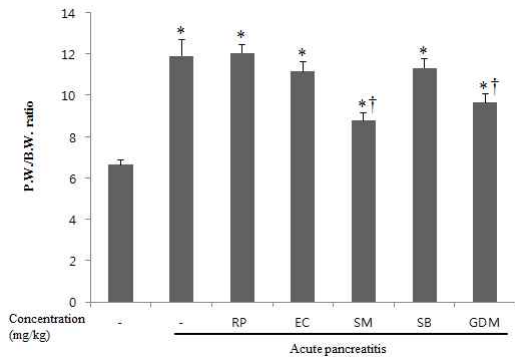


Fig. 7. The comparison of P.W/B.W on cerulein-induced AP.

Mice pretreated with GDM or its components were challenged with intra-peritoneal injections of cerulein (50 µg/kg). Mice were sacrificed 6 hrs after the last cerulein injection. P.W/B.W was measured as indicated in the experimental protocol. Data show the mean±SE for 3 mice for each group. The results were similar in 3 additional experiments. * $p < 0.05$, versus the saline treatment; $^{\dagger}p < 0.05$, versus cerulein treatment alone. RP : *Rheum palmatum* 500 mg/kg, EC : *Erigeron canadensis* 500 mg/kg, SM : *Salvia miltiorrhiza* 500 mg/kg, SB : *Scutellaria baicalensis* 500 mg/kg, GDM : *Gagam-daewtang mangcho-tang* 500 mg/kg

2) 혈청 amylase 측정

Amylase의 활성은 정상군(343.49±34.68)에 비해 대조군(1130.00±37.76)과 실험군이 모두 유의성(* $p < 0.05$) 있게 증가하였다. 이 중 SM 500 mg/kg 투여군(772.19±27.04)과 GDM 500 mg/kg 투여군(765.71±25.70)만이 대조군에 비해 유의하게($^{\dagger}p < 0.05$) amylase의 활성이 억제되었고 RP 500 mg/kg 투여군(1111.28±24.24)과 EC 500 mg/kg 투여군(1078.53±28.87), SB 500 mg/kg 투여군(1058.53±31.14)은 유의하지 않았다(Fig. 8).

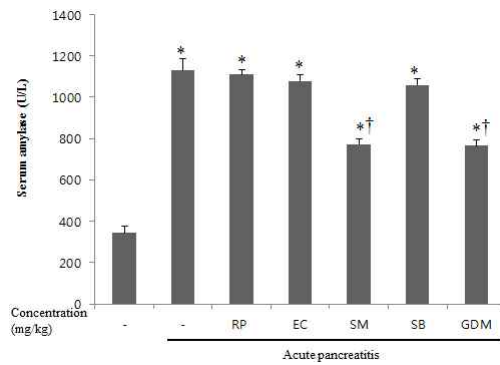


Fig. 8. Effects of GDM or its components pretreatment on serum amylase activity during cerulein-induced AP.

Mice pretreated with GDM or its components were challenged with intra-peritoneal injections of cerulein (50 µg/kg). Mice were sacrificed 6 hrs after the last cerulein injection. Serum of mice were harvested and levels of amylase were measured as indicated in the experimental protocol. Data show the mean±SE for 3 mice for each group. The results were similar in 3 additional experiments. * $p < 0.05$, versus the saline treatment; $^{\dagger}p < 0.05$, versus cerulein treatment alone.

3) 췌장 조직의 관찰 결과 및 염증 정도

췌장 조직의 염증 및 부종의 정도는 0(정상)에서 3(가장 심함)으로 기준을 정하여 파악하였다. 췌장 조직의 염증 정도 측정에서는 Fig. 9와 같이 정상군(0.27±0.04)에 비해 대조군(2.57±0.07)과 실험군이 유의성(* $p < 0.05$) 있게 증가하였다. 이 중 SM 500

mg/kg 투여군(1.42±0.06)과 GDM 500 mg/kg 투여군(1.71±0.13)만이 대조군에 비해 유의하게(**p*<0.05) 염증 정도가 억제되었고 RP 500 mg/kg 투여군(2.58±0.08)과 EC 500 mg/kg 투여군(2.51±0.09), SB 500 mg/kg 투여군(2.59±0.06)은 통계적으로 유의하지 않았다.

췌장 조직의 부종 정도 측정에서도 정상군(0.31

±0.06)에 비해 대조군(2.58±0.09)과 실험군에서 유의성(**p*<0.05) 있게 증가하였다. 이 중 SM 500 mg/kg 투여군(1.41±0.10)과 GDM 500 mg/kg 투여군(1.43±0.13)만이 대조군에 비해 유의하게(**p*<0.05) 부종 정도가 억제되었고 RP 500 mg/kg 투여군(2.49±0.13)과 EC 500 mg/kg 투여군(2.57±0.10), SB 500 mg/kg 투여군(2.51±0.06)은 통계적으로 유의하지 않았다(Fig. 9).

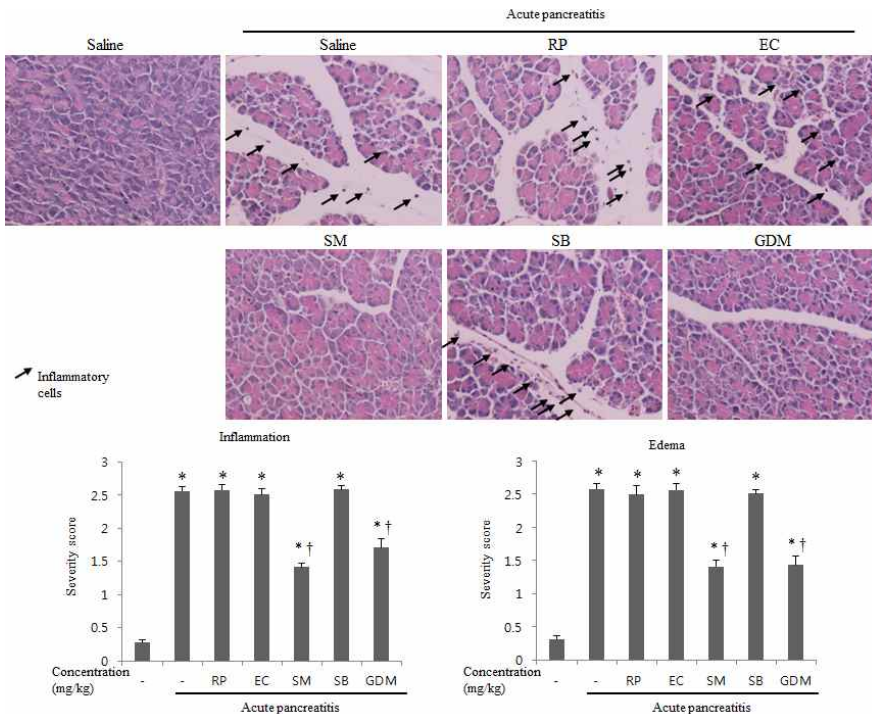


Fig. 9. Effects of GDM or its components on inflammatory events in the lung after pancreatitis.

Representative H & E stained sections of the pancreas in the normal mice not given cerulein, in the control mice given cerulein, and in mice given GDM or its components 1 hr before the first cerulein injections. Histological sections of the pancreas were scored from 0 (normal) to 3 (severe) for inflammation. These figures show representative images of experiment group. The results were similar in 3 additional experiments. **p*<0.05, versus the saline treatment; †*p*<0.05, versus cerulein treatment alone. Original magnification (×200).

4) 호중구 침윤 정도의 측정 결과

정상군(0.04±0.01)보다 대조군(0.26±0.01)과 실험군에서 MPO 활성이 유의하게(**p*<0.05) 증가하였고, SM 500 mg/kg 투여군(0.17±0.01)과 GDM 500 mg/kg 투여군(0.19±0.01)만이 MPO 활성을 유의성

(**p*<0.05) 있게 억제하였다. RP 500 mg/kg 투여군(0.26±0.01)과 EC 500 mg /kg 투여군(0.23±0.01), SB 500 mg/kg 투여군(0.20±0.01)은 유의성이 없었다(Fig. 10).

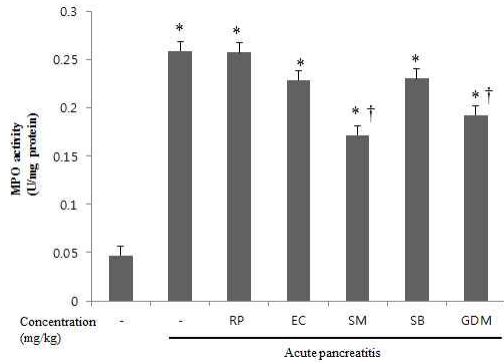


Fig. 10. Effects of GDM or its components on AP-induced MPO activity.

Mice pretreated with GDM or its components were challenged with intra-peritoneal injections of cerulein (50 µg/kg). MPO activity was measured in pancreas and lung 6 hrs after completion of cerulein injections. Data show the mean±SE for 3 mice for each group. The results were similar in 3 additional experiments. * $p < 0.05$, versus the saline treatment; † $p < 0.05$, versus cerulein treatment alone.

3. 丹蔘의 농도에 따른 급성췌장염 억제 효과

1) 췌장 중량/체중 비율 변화

加減大黃芒硝湯의 구성약물 중 단삼이 급성췌장염 보호효과가 가장 뛰어났으므로 단삼의 농도를 다르게 하여 실험해보았다.

GDM 500 mg/kg에서 단삼의 비율이 30%이므로 SM 150 mg/kg 투여군을 설정하고 SM 50 mg/kg 투여군과 GDM 500 mg/kg 투여군을 실험군으로 추가하였다.

실험 결과 정상군(6.18±0.32)에 비하여 대조군(12.43±0.57)과 실험군은 P.W/B.W가 유의성(* $p < 0.05$) 있게 증가하였고, SM 150 mg/kg 투여군(10.05±0.41)과 GDM 500 mg/kg 투여군(8.77±0.39)은 대조군에 비해 유의하게(† $p < 0.05$) 감소하였다. 그러나 SM 50 mg/kg 투여군(12.27±0.22)은 통계적으로 유의성이 없었다(Fig. 11).

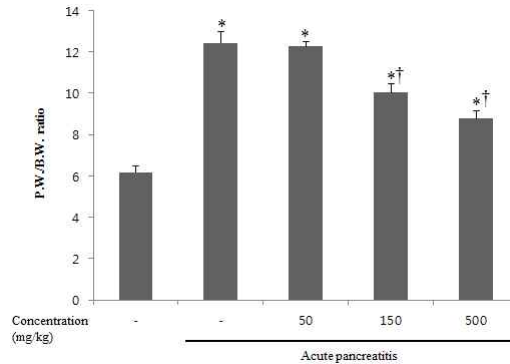


Fig. 11. The comparison of P.W/B.W on cerulein-induced AP.

Mice pretreated with GDM or SM were challenged with intra-peritoneal injections of cerulein (50 µg/kg). Mice were sacrificed 6 hrs after the last cerulein injection. P.W/B.W ratio was measured as indicated in the experimental protocol. Data show the mean±SE for 3 mice for each group. The results were similar in 3 additional experiments. * $p < 0.05$, versus the saline treatment; † $p < 0.05$, versus cerulein treatment alone.

GDM : *Gagam-daewhang mangcho-tang*, SM : *Salvia miltiorrhiza*
50 : SM 50 mg/kg, 150 : SM 150 mg/kg, 500 : GDM 500 mg/kg

2) 혈청 amylase 측정

정상군(409.00±25.91)보다 대조군(1176.17±73.43)과 실험군에서 혈청 amylase 활성이 유의하게(* $p < 0.05$) 높았다. SM 50 mg/kg 투여군(1096.06±56.33)은 대조군에 비해 통계적 유의성이 없었으며, SM 150 mg/kg 투여군(897.96±39.25)과 GDM 500 mg/kg 투여군(781.76±30.54)은 유의하게(† $p < 0.05$) 혈청 amylase 활성이 억제되었다(Fig. 12).

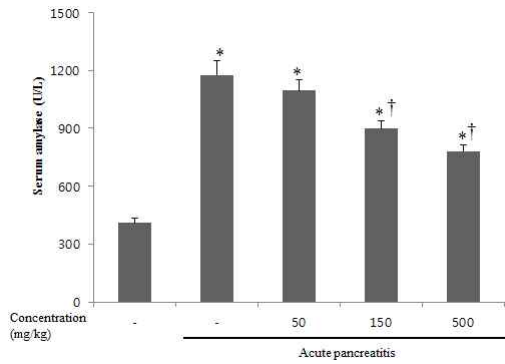


Fig. 12. Effects of GDM or SM pretreatment on serum amylase activity during cerulein-induced AP.

Mice pretreated with GDM or SM were challenged with intra-peritoneal injections of cerulein (50 μ g/kg). Mice were sacrificed 6 hrs after the last cerulein injection. Serum of mice were harvested and levels of amylase were measured as indicated in the experimental protocol. Data show the mean \pm SE for 3 mice for each group. The results were similar in 3 additional experiments. * p <0.05, versus the saline treatment; † p <0.05, versus cerulein treatment alone.

3) 조직학적인 관찰과 결과 분석 비교

(1) 췌장 조직의 관찰 결과 및 염증 정도

염증 및 부종의 정도는 0(정상)에서 3(가장 심함)으로 기준을 정하여 파악하였다. 췌장 조직의 염증 정도 측정에서는 Fig. 13과 같이 정상군(0.35 \pm 0.11)에 비해 대조군(2.63 \pm 0.16)과 실험군이 유의성(* p <0.05) 있게 증가하였다. 이 중 SM 150 mg/kg 투여군(1.76 \pm 0.08)과 GDM 500 mg/kg 투여군(1.42 \pm 0.06)은 대조군에 비해 유의하게(† p <0.05) 염증 정도를 억제시켰고 SM 50 mg/kg 투여군(2.23 \pm 0.09)은 유의성이 없었다.

췌장 조직의 부종 정도 측정에서도 정상군(0.31 \pm 0.05)에 비해 대조군(2.58 \pm 0.11)과 실험군이 유의성(* p <0.05) 있게 증가하였다. 이 중 SM 150 mg/kg 투여군(1.92 \pm 0.08)과 GDM 500 mg/kg 투여군(1.41 \pm 0.10)은 대조군에 비해 유의하게(† p <0.05) 염증 정도를 억제시켰고 SM 50 mg/kg 투여군(2.31 \pm 0.08)은 유의성이 없었다(Fig. 13).

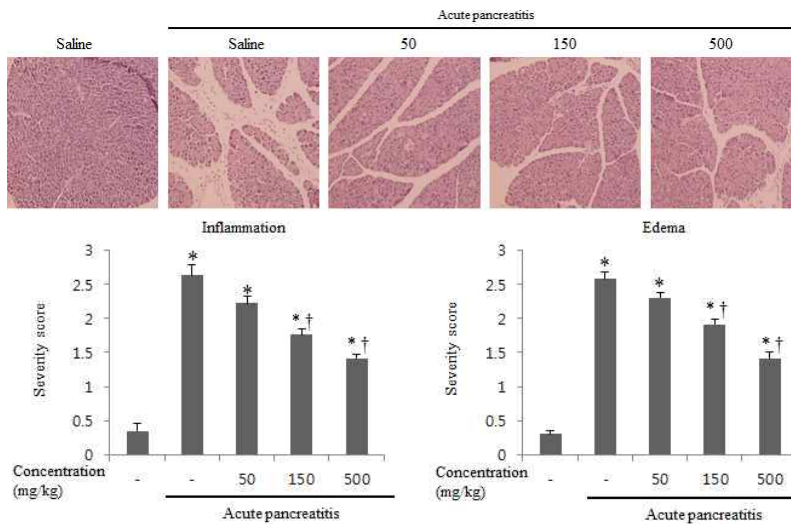


Fig. 13. Effects of GDM or SM on inflammatory events in the pancreas after pancreatitis.

Representative H & E stained sections of the pancreas in the normal mice not given cerulein, in the control mice given cerulein, and in mice given GDM or SM 1 hr before the first cerulein injections. Histological sections of the pancreas were scored from 0 (normal) to 3 (severe) for edema and inflammation. These figures show representative images of experiment group. The results were similar in 3 additional experiments. * p <0.05, versus the saline treatment; † p <0.05, versus cerulein treatment alone. Original magnification (\times 100).

(2) 폐 조직의 관찰 결과 및 염증 정도

폐 조직의 염증 정도 측정에서는 Fig. 14와 같이 정상군(0.32±0.05)에 비해 대조군(2.49±0.08)과 실험군이 유의성(**p*<0.05) 있게 증가하였다. 이 중 SM

150 mg/kg 투여군(1.83±0.11)과 GDM 500 mg/kg 투여군(1.54±0.10)은 대조군에 비해 유의하게([†]*p*<0.05) 염증 정도를 억제시켰고 SM 50 mg/kg 투여군(2.29±0.06)은 유의성이 없었다(Fig. 14).

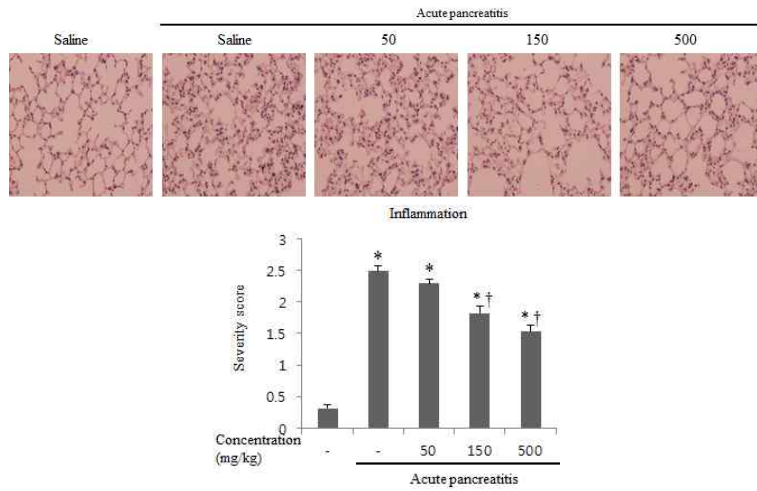


Fig. 14. Effects of GDM or SM on inflammatory events in the lung after pancreatitis.

Representative H & E stained sections of the lung in the normal mice not given cerulein, in the control mice given cerulein, and in mice given GDM or SM 1 hr before the first cerulein injections. Histological sections of the pancreas were scored from 0 (normal) to 3 (severe) for inflammation. These figures show representative images of experiment group. The results were similar in 3 additional experiments. **p*<0.05, versus the saline treatment; [†]*p*<0.05, versus cerulein treatment alone. Original magnification (×200).

4) 호중구 침윤 정도의 측정 결과

정상군(0.05±0.00)보다 대조군(0.26±0.02)과 실험군에서 MPO 활성이 유의하게(**p*<0.05) 높았다. SM 50 mg/kg 투여군(0.24±0.01)은 대조군에 비해 유의성이 없었으며, SM 150 mg/kg 투여군(0.18±0.01)과 GDM 500 mg/kg 투여군(0.17±0.01)은 대조군에 비해 유의하게([†]*p*<0.05) MPO 활성이 억제되었다 (Fig. 15).

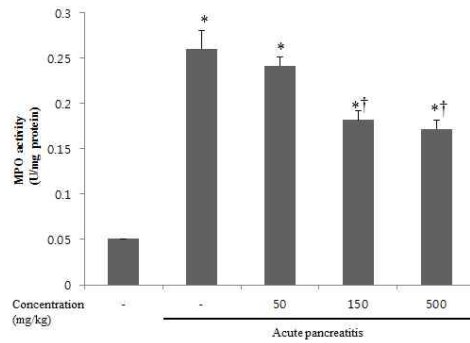


Fig. 15. Effects of GDM or SM on AP-induced MPO activity.

Mice pretreated with GDM or SM were challenged with intra-peritoneal injections of cerulein (50 µg/kg). MPO activity was measured in pancreas and lung 6 hrs after completion of cerulein injections. Data show the mean±SE for 3 mice for each group. The results were similar in 3 additional experiments. **p*<0.05, versus the saline treatment; [†]*p*<0.05, versus cerulein treatment alone.

IV. 고찰

급성 췌장염은 급격하게 시작되는 심한 복통이 특징인 급성 염증성 질환으로, 부위는 주로 심와부 및 배꼽 주위에 나타나고 등주위로 방산하기도 한다¹⁸. 급성 췌장염의 초기에 췌장 선방세포의 손상과 cytokine 분비로 인한 염증 세포의 침윤, 췌장 부종 등이 일어난다는 것이 밝혀졌고¹⁹ 음주, 담석을 포함한 다양한 원인이 급성 췌장염의 원인으로 추정되고 있지만 각각의 원인이 어떠한 기전을 통해 췌장의 염증성 변화를 유발하고 췌장염의 다양한 임상 경과, 즉 중증도 및 췌장염과 동반되는 多臟器 손상에 관여하는지에 대해서는 아직 확실한 정설이 없다²⁰. 따라서 치료 역시 금식, 정맥수액 공급, 비경구 진통제 및 항생제 투여 등의 보존적 치료와 합병증에 대한 처치만이 치료의 근간이 되고 있는 실정이다³.

한의학적으로는 급성 췌장염의 한방적 범주에 대한 구체적인 기록은 없으나, 《靈樞·厥病篇》에서 “脾心痛은 명치가 갑자기 아픈 것이다.”, “통증이 鍼으로 심장을 찌르는 듯하여 心痛이 심한 것을 脾心痛이라한다.”라 하여 脾心痛의 통증 부위나 증상이 급성췌장염과 유사하였고²⁵ 이 외에도 胃脘痛, 結胸, 脇腹痛 등이 해당된다⁴.

따라서 최근에는 이러한 한의학적 관점에 입각하여 급성 췌장염에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으며 金銀花⁵, 小茴香⁵, 枳實⁶, 紫草⁷ 등의 單味 및 加減大黃牧丹皮湯⁸, 手拈散⁹, 二妙散¹⁰ 등의 처방에 대한 실험 논문들이 보고된 바 있다. 또 급성췌장염에 대한 한약 처방의 임상 보고들^{11,22,23}이 나와 있다.

이 중, 처방 구성이 비교적 간단하며 임상보고는 있으나 실험적으로 그 효과가 밝혀지지 않은 通腑瀉熱化瘀湯¹¹을 선정하여 급성췌장염에 대한 처방 및 각 약물별 보호 효과를 실험해보고자 하였다. 通腑瀉熱化瘀湯은 대황, 망초, 황금, 단삼으로 구성되어 있으며 大黃芒硝湯에서 황백, 치자를 빼고 瀉

火解毒, 清肺熱 작용이 있는 황금과 活血祛瘀하는 단삼²⁴을 가미한 처방이다. 따라서 본 연구에서는 加減大黃芒硝湯이라고 命名하였다.

대황의 약리적 효능으로는 항염증 효과¹², 항궤양¹³ 효과 등이 있고, 망초는 瀉下작용으로 인한 부종완화 작용¹⁴, 황금은 항염증 효과¹⁵, 단삼은 위점막 보호¹⁶ 및 소염, 진통 효과¹⁷ 등이 밝혀져 있다. 그러나 급성췌장염에 대한 직접적인 보호효과에 대해 加減大黃芒硝湯이나 각각의 구성약물별로 비교 실험된 바는 없었다.

Cerulein으로 유도한 급성 췌장염 마우스 모델은 사람과 해부학적 소견상 약간의 차이가 있지만 기능적인 면에서는 소화효소 및 전해질을 분비하는 외분비 기능과 인슐린 등의 호르몬을 분비하는 내분비 기능 등이 매우 유사하여 인간의 급성 췌장염에서 볼 수 있는 병리조직학적 소견에 대한 재현성이 뛰어나고 경제적이므로 췌장염의 초기 세포 병리 현상을 관찰하는 데 적합하다²⁵.

급성 췌장염을 유도하는 물질로 사용된 cerulein은 cholecystokinin(CCK) analogue로서 췌장의 CCK receptor에 작용한다. CCK receptor는 크게 두 종류로 나뉘는데, 선방세포로부터 소화효소의 분비를 증가시키는 high affinity CCK receptor(HACR)와 소화효소의 분비를 감소시켜 선방세포 내에 축적시키는 low affinity CCK receptor(LACR)가 있다. LACR의 작용으로 축적된 소화효소는 췌장 내에서 활성화되어 자가 소화 및 췌장염을 유발하게 된다. LACR은 CCK에 대한 친화력이 낮아 HACR이 포화된 후 결합하므로 LACR의 작용을 유도하기 위해서는 초과량의 cerulein을 투여해야 하며²⁰, 이에 따라 본 연구에서는 실험약물을 복강 내 주입하고 1시간 후부터 cerulein 50 µg/kg 을 1시간 주기로 6번 투여하였다.

실험약물의 복강 내 주입법은 반응 발현의 신속성과 흡수 용량의 정확성을 높이기 위해 선택되었다. 경구 투여는 위 및 소장에서 흡수된 약물이 문맥을 통하여 肝으로 간 뒤 일단 대사(First-Pass

Metabolism)가 되는데, 그만큼 약물작용이 약해지고, 흡수율이 일정치 않다. 반면 복강 내 주입은 흡수 면적이 넓은 복막을 통해 흡수되므로 흡수가 빠르고 주사한 양이 모두 흡수되어 약물 흡수량이 비교적 잘 통제된다. 비록 임상에서는 세균 감염 및 복막 유착의 위험성으로 인해 별로 사용하지 않고 있지만, 본 연구에서는 마우스를 대상으로 하고 있으므로 반응 발현의 신속도와 용량의 정확성을 위하여 복강 내 주사 방법을 선택하였다.

Cerulein으로 유도한 급성 췌장염에서는 췌장 조직의 염증, 부종, 空胞化 괴저가 일어나며 췌장의 부종으로 인해 P.W/B.W가 증가한다는 보고²⁶가 있다. 본 연구에서 P.W/B.W를 관찰한 결과 cerulein으로 유도한 급성 췌장염 마우스 군은 정상군에 비해 모두 유의하게 P.W/B.W가 증가하였고, 加減大黃芒硝湯의 용량을 달리한 실험의 경우, 加減大黃芒硝湯(GDM) 500 mg/kg 투여군과 GDM 1000 mg/kg 투여군이 대조군에 비해 유의하게 P.W/B.W를 감소시켰다. 각 구성약물별로 실험한 경우에는 단삼(SM) 500 mg/kg 투여군과 positive control로 설정된 GDM 500 mg/kg 투여군만 유의하게 감소 효과를 보였고, 단삼의 농도를 달리하여 시행한 실험에서는 SM 150 mg/kg 투여군과 positive control로 설정된 GDM 500 mg/kg 투여군이 유의하게 P.W/B.W를 감소시켰다(Fig. 2, 7, 11). 이는 급성 췌장염 보호 효과가 입증된 여러 한약 단미 및 처방⁵⁻⁹의 P.W/B.W 관찰 결과와도 부합한다.

혈청 amylase는 췌장에서 분비되는 소화효소 중 하나로서 췌장에 염증이 생기거나 분비관이 막히면 혈행으로 직접, 혹은 림프관을 통해 혈관으로 들어가게 되어 급성 췌장염이 발생할 경우 정상치의 3배 이상 증가한다고 보고²⁷되고 있다. 따라서 혈청 amylase는 임상에서 초기 진단으로 가장 많이 쓰이는 지표이다. 본 연구에서 혈청 amylase의 활성도를 조사한 결과, cerulein으로 유도한 급성 췌장염 마우스 군은 정상군에 비해 모두 유의하게 혈청 amylase가 증가하였고, 加減大黃芒硝湯의 용

량을 달리한 실험의 경우, GDM 500 mg/kg 투여군과 GDM 1000 mg/kg 투여군이 대조군에 비해 유의하게 혈청 amylase가 감소하였다. 각 구성약물별 실험에서는 SM 500 mg/kg 투여군과 GDM 500 mg/kg 투여군만이 유의하게 감소하였으며 단삼의 농도를 달리한 실험에서는 SM 150 mg/kg 투여군과 GDM 500 mg/kg 투여군에서 유의하게 혈청 amylase가 감소되어 기존의 보고들⁵⁻¹⁰과 유사한 결과를 보여줌으로써 급성췌장염에 대해 보호 효과가 있음을 시사했다(Fig. 3, 8, 12).

췌장 조직의 조직학적 소견으로는 급성 췌장염으로 인한 염증과 부종으로 인해 염증세포의 침윤과 조직 사이의 간격이 증가함을 관찰할 수 있다. 加減大黃芒硝湯의 용량을 달리한 실험의 경우, GDM 500 mg/kg 투여군과 GDM 1000 mg/kg 투여군에서 유의하게 염증세포의 침윤과 간질성 부종이 억제되었다. 각 구성약물별 실험에서는 SM 500 mg/kg 투여군과 GDM 500 mg/kg 투여군만 억제 효과를 나타냈으며, 단삼의 농도를 달리한 실험에서는 SM 150 mg/kg 투여군과 GDM 500 mg/kg 투여군에서 억제 효과를 보여 조직학적인 손상에 대해서 유의성 있는 보호 효과가 있음을 확인하였다(Fig. 4, 9, 13).

앞서 간략하게 언급했듯이 급성췌장염은 선방세포내 소화효소의 자가활성화에 따른 선방세포의 손상으로 유발된다. 이 과정에서 transcription factor인 nuclear factor- κ B(NF- κ B)가 활성화되고 tumor necrosis factor- α (TNF- α), monocyte chemotactic protein-1(MCP-1), Intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) 등의 유전자 발현이 증가되는데 이러한 cytokine 및 chemokine의 발현은 염증세포를 췌장 내로 유입시키고, 유입된 염증세포로부터 생산된 염증성 cytokine을 포함한 체액성 인자들은 전신적으로 多臟器 손상을 유발하게 된다^{20,28,29}. 가장 호발하는 부위는 폐이며, 조직학적 소견상 폐부종은 폐의 미세혈관에 호중구가 침착되고 폐포 내피세포에 손상이 일어나 혈관 투과성이 증가되어 발생하는 것으로 알려져 있다^{30,31}. 폐조직의 염증도와 부

중도를 관찰한 결과, 加減大黃芒硝湯의 용량을 달리한 실험에서는 GDM 500 mg/kg 투여군과 GDM 1000 mg/kg 투여군에서 유의하게 염증세포의 침윤과 부종도가 억제되었다. 단삼의 농도를 달리한 실험에서는 SM 150 mg/kg 투여군과 GDM 500 mg/kg 투여군에서 유의한 억제 효과를 보여 췌장 조직뿐만 아니라 폐 조직의 손상에 대해서도 유의성 있는 보호 효과를 확인할 수 있었다(Fig. 5, 14).

염증도를 알아보기 위한 실험으로 호중구의 침윤을 관찰하는 방법이 있는데, 앞서 말한 NF- κ B가 ICAM-1의 발현을 촉진시킴으로써 침윤이 일어나게 된다. 호중구는 순환하는 백혈구의 50-70%를 차지하는 혈구의 한 종류로서 주로 탐식 작용을 하고 염증반응이 일어나면 가장 먼저 유입되어 작용하므로 대표적인 염증 지표로 활용되고 있다³². 본 연구에서는 췌장 조직에서 호중구의 과립인 MPO 활성을 측정하였으며 cerulein으로 유도한 급성 췌장염 모델에서는 정상군에 비해 모두 유의하게 MPO 활성도가 증가함을 관찰하였다. 加減大黃芒硝湯의 용량을 달리한 실험의 경우, GDM 500 mg/kg 투여군과 GDM 1000 mg/kg 투여군에서 유의하게 MPO 활성도가 억제되었다. 각 구성약물별 실험에서는 SM 500 mg/kg 투여군과 GDM 500 mg/kg 투여군만이 억제 효과를 보였으며, 단삼의 농도를 달리한 실험에서는 SM 150 mg/kg 투여군과 GDM 500 mg/kg 투여군에서 억제 효과를 보였다. 이는 급성췌장염 보호 효과를 가진 한약 단미 및 처방들이 MPO 활성도를 억제한다는 기존의 보고들^{5-7,10}과도 유사한 결과로서 加減大黃芒硝湯 및 단삼이 염증세포의 침윤을 억제함으로써 급성췌장염에 보호 효과를 나타냄을 확인할 수 있었다(Fig. 6, 10, 15).

결론적으로, 加減大黃芒硝湯의 용량을 달리한 실험에서는 GDM 500 mg/kg 투여군과 GDM 1000 mg/kg 투여군이 P.W/B.W, 혈청 amylase 활성도, 췌장 조직과 폐 조직의 염증과 부종, 췌장 조직의 MPO 활성도를 모두 유의하게 억제하여 급성췌장염에 대한 보호효과가 있음을 확인할 수 있었다.

특히 모든 실험 결과상 GDM 500 mg/kg 투여군이 GDM 1000 mg/kg 투여군보다 보호 효과가 더 컸으므로 그 효과가 용량 의존적이 아닌 적정 용량에서 극대화 된다는 것을 알 수 있었다.

동일한 용량의 각 구성약물과 加減大黃芒硝湯을 비교한 실험에서는 SM 500 mg/kg 투여군과 GDM 500 mg/kg 투여군이 P.W/B.W, 혈청 amylase 활성도, 췌장 조직의 염증과 부종, 췌장 조직의 MPO 활성도를 모두 유의하게 억제하여 급성췌장염에 대한 보호효과가 있음을 시사했으며, 대황, 망초, 황금 투여군은 유의성이 없었다. 단삼의 용량을 달리한 실험에서는, SM 50 mg/kg 투여군은 유의성 있는 보호효과를 나타내지 못하였고, SM 150 mg/kg 투여군과 GDM 500 mg/kg 투여군은 P.W/B.W, 혈청 amylase 활성도, 췌장 조직과 폐 조직의 염증과 부종, 췌장 조직의 MPO 활성도를 모두 유의하게 억제하여 급성췌장염에 대한 보호효과를 보였다.

이상의 결과를 종합해 보면, cerulein으로 유도한 급성 췌장염에서 加減大黃芒硝湯과 단삼 추출물이 조직 보호 및 염증 억제 효과가 있음을 알 수 있다. 이는 단삼이 NF- κ B의 발현을 억제시키고 염증성 인자 생성을 감소시키며³³, 급성췌장염 초기에 다량으로 발생하는 활성산소 및 ICAM-1 발현을 억제하고 항산화효소의 활성화를 촉진시켜 췌장 세포 손상을 감소시킨다³⁴는 기존의 보고들과도 일치하는 결과이다.

또, TNF- α 발현에 있어서 Ca²⁺ 역시 중요한자로 알려져 있는데³⁵, 급성췌장염 초기에 선방세포막의 안정성이 감소됨에 따라 calcium channel이 손상되어 세포내 Ca²⁺ 농도가 증가하고³⁶, 이로 인해 췌장의 소화효소 분비 억제³⁷, 항산화효소의 활성화 감소³⁸가 야기된다. 단삼은 이러한 세포내 Ca²⁺의 유입을 막고 Ca²⁺ 농도의 항상성을 유지시키는 작용을 한다고 밝혀져 있다³⁹. 따라서 加減大黃芒硝湯 및 단삼은 항염증 작용과 Ca²⁺ 농도조절 등의 기전을 통해 급성 췌장염에 대한 보호 효과를 나타내는 것으로 보이며, 이를 토대로 급성 췌장염의

보호 효과 기전에 대한 심층적인 추가 연구가 이루어진다면 향후 급성 췌장염의 예방과 치료의 후보 물질로서 응용이 가능할 것으로 사료된다.

V. 결론

급성 췌장염의 염증, 부종, 조직 손상에 대해 加減大黃芒硝湯과 각 구성약재가 미치는 효과를 규명하고자 연구를 수행했으며 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Cerulein으로 유도한 급성 췌장염 마우스 군에게 加減大黃芒硝湯 500 mg/kg과 1000 mg/kg을 투여했을 때, P.W/B.W, 혈청 amylase 활성, 췌장 및 폐조직의 조직학적인 손상, 췌장조직의 호중구 침윤이 유의성($p < 0.05$) 있게 감소했으며 특히 500 mg/kg 투여 시 가장 큰 억제 효과가 있었다.
2. 加減大黃芒硝湯의 구성약재 중 단삼 500 mg/kg을 투여한 군에서만 P.W/B.W, 혈청 amylase 활성, 췌장조직의 조직학적인 손상, 췌장조직의 호중구 침윤에 유의성($p < 0.05$) 있는 억제 효과가 있었으며, 대황 500 mg/kg, 망초 500 mg/kg, 황금 500 mg/kg을 투여한 군은 유의성이 없었다.
3. 단삼의 농도별 효과 비교에서는 단삼 150 mg/kg을 투여한 군이 P.W/B.W, 혈청 amylase 활성, 췌장 및 폐조직의 조직학적인 손상, 췌장조직의 호중구 침윤에 유의성($p < 0.05$) 있는 억제 효과가 있었으며, 단삼 50 mg/kg을 투여한 군은 유의성이 없었다.

이상의 결과로, 加減大黃芒硝湯과 단삼은 급성 췌장염에 있어서 췌장 및 폐 조직의 보호 효과, 소화액 분비 억제 효과와 염증 억제 효과가 유의함을 확인할 수 있었다. 따라서 加減大黃芒硝湯과 단삼 추출물은 급성 췌장염의 예방 및 치료제 개발에 유용하게 사용될 수 있을 것이라 생각되는 바이다.

감사의 글

본 연구는 2013년도 원광대학교 교내학술연구비 지원을 받아 수행하였음.

참고문헌

1. Kingsnorth A, O'Reilly D. Acute pancreatitis. *Br Med J* 2006;332:1072-6.
2. Beger HG, Rau B, Isenmann R. Natural history of necrotizing pancreatitis. *Pancreatology* 2003; 3(2):93-101.
3. 해리슨 내과학 편찬위원회. 해리슨 내과학. 서울: 도서출판 MIP; 2006, p. 2061-77.
4. 전국한의과대학 비계내과학 교수 공저. 비계내과학(동의 소화기 내과학). 서울: 한성기획; 2000, p. 309-12.
5. 주정석, 김정상, 정종길, 김봉규. 소화향과 금은화 추출물의 급성췌장염에 대한 예방효과. 대한본초학회지 2010;25(4):39-45.
6. 박경철, 배기상, 최선복, 조일주, 곽태신, 이금산, 외. 급성췌장염 마우스 모델에서 지실과 지각 추출물의 보호 효과. 대한본초학회지 2012;27(5):9-14.
7. 최선복. 자초의 cerulein으로 유도된 급성 췌장염 보호 효과. 원광대학교 대학원 2013.
8. 안재선, 이해자, 박은정. 가감대황목단피탕의 급성 췌장염 억제 효과. 대한한방소아과학회지 2006; 20(3):117-27.
9. 박재석, 최창원. Caerulein으로 유발된 흰쥐의 급성 췌장염에 대한 수점산의 효과. 대한한방내과학회지 2010;31(3):500-12.
10. 임영환, 국윤범. 이묘산과 구성약재의 효능비교 (급성췌장염을 중심으로). 대한한의학 방제학회지 2011;19(2):23-38.
11. 秦勇. 通腑瀉熱化癥湯 治療急性胰臟炎 31例. 湖南中醫藥雜誌 1999;5(4):27.

12. 전동주, 차운엽, 이은. 대황추출물의 염증반응 제어효과. *한방재활의학과학회지* 2011;21(1):35-46.
13. 김범희. 대황이 흰쥐의 위점막 손상에 미치는 영향. *동의생리병리학회지* 2011;25(1):71-7.
14. 강호창, 심은섭, 강일환, 김성준, 강희, 손낙원. 망초의 사하작용이 MCAO 흰쥐의 뇌부종(腦浮腫)에 미치는 영향. *대한한의학회지* 2009;30(5):77-87.
15. 이중근. 황금의 진통 및 항염증효과에 대한 연구. 경원대학교 일반대학원 2008.
16. 전창민, 민건우, 윤철호, 정지천, 강정준, 신억섭, 외. 단삼음이 흰쥐의 소화성 궤양에 미치는 영향. *대한한방내과학회지* 2000;21(4):597-604.
17. 김희은, 민상연, 김장현. Luciferase reporter gene assay를 이용한 단삼추출물의 소염, 진통작용에 대한 in vitro 연구. *대한한의학회지* 2008;29(3):88-99.
18. 김정찬. SIM 통합내과학 소화기. 서울: 도서출판 정담; 2013, p. 365-74.
19. Gorelick FS, Adler G, Kern HF. Cerulein-induced pancreatitis. In: Go VLW, DiMaggio ER, Gardner JD, Lebenthal E, Reber HA, Scheele GA, eds. *The pancreas*. 2nd ed. New York: Raven; 1993, p. 501-26.
20. 대한소화기학회. *췌장염*. 서울: 군자; 2003, p. 43-52.
21. 구분홍. *동의내과학*. 서울: 서원당; 1985, p. 387-91.
22. 홍의실, 박종형, 한양희, 김동우, 전찬용, 박세기, 외. 급성췌장염 환자 한방치험 2례 보고. *대한한방내과학회지* 2003;24(2):365-73.
23. 張旭初. 胰胆合劑灌腸治療水腫型胰腺炎 81例. *中國中醫急症* 1999;8(2):66-7.
24. 신민교. *임상본초학*. 서울: 영림사; 2006, p. 400-6, 519-21.
25. 이홍식. 췌장질환의 실험동물모델. 제 14회 대한소화기학회 세미나 2002;144-51.
26. Granger J, Remick D. Acute pancreatitis : models, markers, and mediators. *Shock* 2005;24(1):45-51.
27. Bradley EL. 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Ann Chir* 1993; 47(3):537-41.
28. Pastor CM, Frossard JL. Are genetically modified mice useful for the understanding of acute pancreatitis? *FASEB J* 2001;15:893-7.
29. Bhatia M, Neoptolemos JP, Slavin J. Inflammatory mediators as therapeutic targets in acute pancreatitis. *Curr Opin Investig Drugs* 2001;2:496-501.
30. Steer ML. Relationship between pancreatitis and lung diseases. *Respir Physiol* 2001;128(1):13-6.
31. Yu WK, Li WQ, Li N, Li JS. Impact factors and clinical significance of the lung injury complicating acute pancreatitis. *Chinese Critical Care Med* 2004;16(2):100-2.
32. Saimah Arif, Arjmand Mufti. *면역혈액 및 림프계*. 서울: 도서출판 한우리; 2000, p. 17-9.
33. Ou JM, Zhang XP, Wu CJ, Wu DJ, Yan P. Effects of dexamethasone and *Salvia miltiorrhiza* on multiple organs in rats with severe acute pancreatitis. *J Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol)* 2012;13(11):919-31.
34. Zhang XP, Li ZJ, Liu DR. Progress in research into the mechanism of *Radix slaviae miltiorrhizae* in treatment of acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006;5(4):501-4.
35. Hughes CB, el-Din AB, Kotb M, Gaber LW, Gaber AO. Calcium channel blocked inhibits release of TNF alpha and improves survival in a rat model of acute pancreatitis. *Pancreas* 1996;13:22-8.
36. Rattner DW, Napolitano LM, Corsetti J, Compton C, Stanford GG, Warshaw AL, et al. Hypocalcemia in experimental pancreatitis occurs independently

- of changes in serum nonesterified fatty acid levels. *Int J pancreatol* 1990;6:249-62.
37. Zhou W, Shen F, Miller JE, Han Q, Olson MS. Evidence for altered cellular calcium in the pathogenetic mechanism of acute pancreatitis in rats. *J Surg Res* 1996;60:147-55.
38. Jin HM. Pathophysiology. Fourth Version. Beijing: People's Medical Publishing House; 1998, p. 146-50.
39. Yu XB, Chen YS. Empirical study on *danshen's* treatment of acute necrotizing pancreatitis. *Chin J Nosocomiol* 2004;14:174-6.