

白鮮皮 물 추출물의 급성 췌장염 보호 효과

김동욱^{1#}, 배기상^{1,2}, 최지원^{1,2}, 김동구^{1,2}, 김명진¹, 송호준¹, 박성주^{1,2*}

1 : 원광대학교 한의과대학 본초학교실, 2 : 원광대학교 한방심신증후군연구센터

Protective effects of Dictamni Radicis Cortex water extract on acute pancreatitis

Dong-Uk Kim^{1#}, Gi-Sang Bae^{1,2}, Ji-Won Choi^{1,2}, Dong-Gu Kim^{1,2},
Myoung-Jin Kim¹, Ho-Joon Song¹, Sung-Joo Park^{1,2*}

1 : Department of Herbology, College of Oriental Medicine, Wonkwang University
2 : Hanbang Cardio-Renal Syndrome Research Center, Wonkwang University

ABSTRACT

Objectives : Dictamni Radicis Cortex (DRC) has been used as an important traditional medicine for inflammation and fungal diseases. However, the protective effect of DRC water extract on acute pancreatitis (AP) has not been deeply reported. Therefore, we aimed to evaluate the protective effects of DRC water extract on cerulein-induced AP.

Methods : AP was induced via intraperitoneal injection of supramaximal concentrations of stable cholecystokinin analogue cerulein (50 μ g/kg) every hour for 6 times. DRC water extract (0.05, 0.1, or 0.2 g/kg) or saline was administrated intraperitoneally 1 h before to the first injection of cerulein. The mice were sacrificed at 6 h after the final cerulein injection. Pancreas was rapidly removed for histochemical examination and myeloperoxidase (MPO) assay. In addition, polymerase chain reaction (PCR) was performed to examine mRNA levels of pro-inflammatory cytokines such as Interleukin (IL)-1 β , IL-6 and Tumor necrosis factor (TNF)- α .

Results : Administration of DRC water extract significantly inhibited the pancreatic weight to body weight ratio, pancreas histological damages and increase of pancreatic MPO activity during cerulein-induced AP. In addition, increased pancreatic mRNA levels of IL-1 β , IL-6 but not TNF- α were significantly inhibited by treatment of DRC water extract against cerulein-induced AP.

Conclusions : In conclusion, we have revealed that pre-treatment of DRC water extract reduces the severity of cerulein-induced AP. Accordingly, our results could give a clinical basis that DRC could be used as a drug or agent to prevent AP.

Key words : Acute pancreatitis, Cerulein, Cytokine, Dictamni Radicis Cortex

I. 서 론

급성 췌장염(Acute Pancreatitis; AP)은 췌장에서 발생하는 급성 염증성 질환으로 발병률은 100만 명 중 약 300명 정도이다¹⁾. 급성 췌장염은 췌장에 국한된 가벼운 염증반응에서부터 다발성 장기부전에 의한 합병증에 이르는 중증 염증반응까지 증상이 다양하며²⁾, 주로 복부 상부의 극심한 통증 및 발열, 오심, 구토 등의 증상을 동반한다^{3, 4)}. 가벼운 양상의 급성

도이다¹⁾. 급성 췌장염은 췌장에 국한된 가벼운 염증반응에서부터 다발성 장기부전에 의한 합병증에 이르는 중증 염증반응까지 증상이 다양하며²⁾, 주로 복부 상부의 극심한 통증 및 발열, 오심, 구토 등의 증상을 동반한다^{3, 4)}. 가벼운 양상의 급성

*Corresponding author : Sung-Joo Park, Department of Herbology, School of Oriental medicines, Wonkwang University, Iksandaero 460, Iksan, Jeonbuk 54538, South Korea.

· Tel : +82-63-850-6450 · E-mail : parksj08@wku.ac.kr

#First author : Dong-Uk Kim, Department of Herbology, School of Oriental medicines, Wonkwang University, Iksandaero 460, Iksan, Jeonbuk 54538, South Korea.

· Tel : +82-63-850-6837 · E-mail : ckck202@daum.net

· Received : 21 November 2018 · Revised : 07 January 2019 · Accepted : 25 January 2019

췌장염 사망률은 약 10% 정도로 대부분 합병증 없이 자가 치유되며, 중증 급성 췌장염의 사망률은 20~30% 정도로 이는 순환장애, 간 기능 실조, 폐 기능 실조 등의 다발성 장기부전의 합병증으로 인한 것이다^{5, 6}. 일반적으로 급성 췌장염의 치료는 진통제, 항생제의 투여 혹은 정맥 내 수액공급 같은 일시적인 증상완화 치료가 진행되고 있으며, 중증일 경우 수술을 통해 괴사된 췌장 조직을 제거하는 방법을 시행하고 있지만 높은 사망률, 합병증과 같은 치료의 한계점이 존재한다. 하지만 현재 행해지고 있는 치료 방법에 비해 정확한 효과가 입증된 치료방법은 알려져 있지 않으며, 이를 해결하기 위해 급성 췌장염의 발병기전에 대해 많은 연구가 진행되고 있으나 아직까지 정확한 기전은 밝혀지지 않고 있는 상황이다⁷.

한의학에서 급성 췌장염에 대한 구체적인 기록은 없으나, 환자의 주요한 증상이나 변증의 유사성을 근거로 心痛, 胃脘痛, 脾心痛, 結胸, 脇腹痛 등에서 급성 췌장염과 유사한 증후를 찾아볼 수 있다⁸.

白鮮皮(Dictamnii Radicis Cortex; DRC)는 운향과에 속하는 다년생 초본인 백선의 뿌리껍질을 건조하여 사용하는 약재로, 한국 전역에 분포하며 중국의 동북, 하남, 사천 지역 등에서 생산된다. 白鮮皮의 性味는 苦하고 性은 寒하며, 脾, 胃, 膀胱經에 작용한다. 清熱燥濕, 除濕止痒의 효능으로 皮膚病에서 濕熱痒瘡를 치료하는 요약으로 쓰이며, 風疹, 疥癬 등을 치료한다⁹. 이 밖에도 항염¹⁰, 항산화¹¹, 피부질환 억제효과¹²가 보고 되어있다. 이와 같이 白鮮皮에 대한 다양한 연구들이 이루어지면서 여러 효과들이 입증되었지만 급성 췌장염에 대한 연구 및 보고는 되어있지 않다.

이에 본 연구에서는 白鮮皮를 실험 약재로 사용하여 Cerulein으로 유도한 생쥐의 급성 췌장염 모델에서 白鮮皮 물 추출물 전처리를 통한 급성 췌장염 보호 효과를 확인하였다. 이에 따라 급성 췌장염 유발에 따른 생쥐 몸무게에 대한 췌장무게의 비율, 췌장의 조직학적 변화, 호중구 침윤 및 염증성 사이토카인을 관찰하였고 白鮮皮 물 추출물을 전 처리함으로써 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1. 재료

1) 약재

본 실험에 사용한 白鮮皮는 광명당제약 (울산, 한국)에서 구입하여 원광대학교 본초학교실에서 정선한 후 사용하였다. 白鮮皮 물 추출물은 물 1 l에 白鮮皮 100 g을 넣고 2시간 30분 동안 전탕한 액을 여과한 후 동결 건조하여 3차 증류수에 녹여서 필터한 후 사용하였다. 동결 건조시킨 후 최종 얻은 가루는 15.42 g으로 수율은 15.42% 였다.

2) 시약

Cerulein, formalin, xylene, hematoxylin, eosin, chloroform, hexadecyltrimethyl ammonium bromide (HTAB)는 Sigma (St. Louis, MO, USA)에서 구입하였다. 실험에 사용된 모든 시약은 분석용 등급이상으로 사용하였다.

3) 실험동물

모든 실험은 원광대학교 동물윤리위원회의 허가를 받고 정해놓은 동물 관리 규정에 따라 수행되었다 (approved number: WKU17-81). 본 실험에 사용한 C57BL/6 mouse (체중 15-20 g, female)는 오리엔트 바이오 (성남, 경기도, 대한민국)에서 구입하였다. 실험동물은 원광대학교 한의과대학 동물사육실에서 일정한 조건 (온도: 21±2℃, 습도: 50~60%, 명암: 12시간 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)은 1시간 주기로 총 6번 복강 주사하여 급성 췌장염을 유발하였다. 白鮮皮 물 추출물 (0.05, 0.1, or 0.2 g/kg)은 첫 번째 cerulein을 주사하기 1시간 전 복강 주사하였고, 대조군은 생리식염수를 복강 주사하였다. Cerulein을 마지막으로 주사 한 후 6시간 뒤에 회복하여 췌장을 적출하였다.

2) 췌장 중량/체중 비율 측정

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

3) 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. 각 실험군 췌장 조직에서 부종 및 염증을 0-3 (0은 정상적인 외관에 상응하고 3은 질병의 중증에 상응함)의 등급으로 채점하였다¹³.

4) Myeloperoxidase (MPO) assay

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

5) RNA 추출

췌장을 적출한 후, Easy Blue (intron biotechnology, USA) 용액 1 ml에 넣어서 분쇄한 후 100 µl의 chloroform 용액을 가하고 잘 섞어준 뒤 15,000 rpm에서 15분간 원심분리하여 상층액을 취한다. 그 후 2-propanol과 1:1로 섞은 뒤 15,000 rpm에서 10분간 원심 분리하여 위에 상층액은 버리고 남은 침전물에 80% ethanol로 2회 씻고 침전물을 건조시

켰다. 그리고 침전물에 DEPC 처리한 증류수를 100 μ l씩 넣어 RNA를 용해시키고 정량하였다.

6) 실시간 정량적 역전사 중합 효소 연쇄반응(real time RT-PCR)

mRNA의 발현을 정량적으로 표현하기 위해 정량 중합 효소 반응을 측정하였다. 합성된 cDNA 1 μ l, Real time PCR master mix 4 μ l, primer 및 probe를 넣고 PCR 조건으로 반응 시켰다. 정량 중합 효소반응에 쓰인 custom taqman probe 및 TaqMan master mix는 Applied Biosystems (CA, USA)에서 구입하였다.

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.

III. 결 과

1. 白鮮皮 물 추출물이 췌장 중량/체중 비율 (P.W./B.W. Ratio) 변화에 미치는 효과

일반적으로 급성 췌장염을 유발하게 되면 생쥐의 체중은 구토, 탈수 등으로 인하여 감소하고 췌장의 무게는 부종으로 인해 증가하게 되기 때문에 P.W./B.W. 비율은 췌장염의 중요한 지표가 된다. 본 실험에서는 白鮮皮 물 추출물 (0.05,

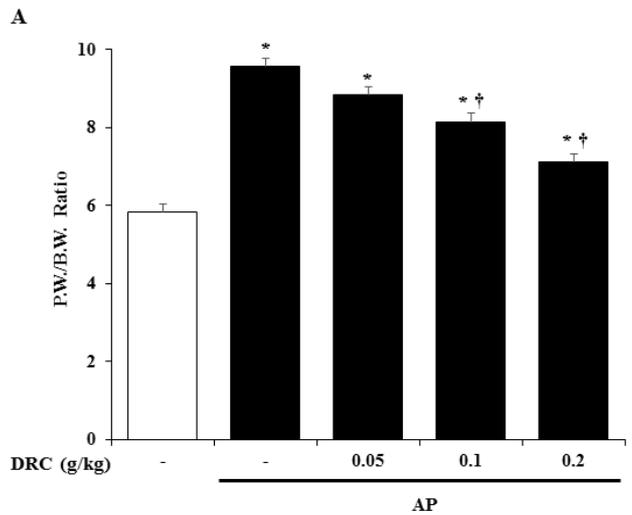


Fig. 1. Effects of Dictamni Radicis Cortex (DRC) water extract on pancreatic weight/body weight ratio during cerulein-induced acute pancreatitis (AP). Mice were pre-treated with DRC water extract (0.05, 0.1, or 0.2 g/kg, i.p) 1 h before the first cerulein (50 μ g/kg, i.p) injection. Mice were injected with cerulein hourly for 6 h and sacrificed 6 h after the last cerulein injection. Data show the mean \pm S.E. for 3 mice for each group. The results were similar in 3 additional experiments. * P < 0.05 vs control, † P < 0.05 vs cerulein treatment alone.

0.1, or 0.2 g/kg)을 1 시간 전 처리 한 후, cerulein을 6번 복강 투여하여 급성 췌장염을 유발하였다. 마지막 주사 후 6 시간 뒤 P.W./B.W. 비율 변화를 측정하였다. 그 결과 정상 군에 비해 cerulein을 투여한 군에서 P.W./B.W. 비율이 증가 하였으나 白鮮皮 물 추출물을 전 처리한 결과 저농도인 0.05 g/kg를 제외한 군에서 유의적으로 P.W./B.W. 비율이 감소하였다 (Fig. 1).

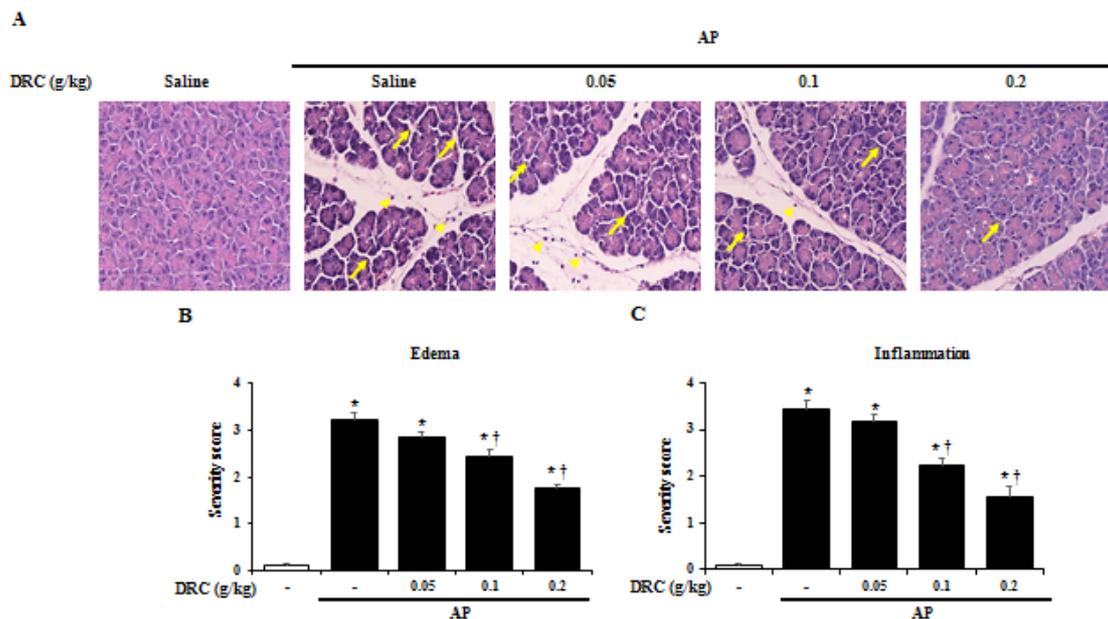


Fig. 2. Effects of DRC water extract on pancreas histology during cerulein-induced acute pancreatitis. Mice were pre-treated with DRC water extract (0.05, 0.1, or 0.2 g/kg, i.p) 1 h before the first cerulein (50 μ g/kg, i.p) injection. Mice were injected with cerulein hourly for 6 h and sacrificed 6 h after the last cerulein injection. (A) 200x magnification of representative hematoxylin and eosin (H&E)-stained sections of pancreas. Histological scores for (B) edema (arrow) and (C) inflammation (arrowhead). The results were similar in 3 additional experiments. * P < 0.05 vs control, † P < 0.05 vs cerulein treatment alone.

2. 白鮮皮 물 추출물이 췌장 조직에 미치는 효과

급성 췌장염의 유발로 인한 췌장 조직의 손상도와 염증의 정도를 관찰하기 위해 췌장을 분리하여 H&E 염색법을 실시하였다. 분석 결과, 정상군에서는 췌장의 전형적인 조직 구조가 관찰되었다. 그러나 cerulein을 투여한 군에서는 조직 사이에 염증성 세포들의 침윤, 부종으로 인한 조직 사이의 간격의 증가되는 것이 관찰되었다. 그러나 白鮮皮 물 추출물을 전 처리한 결과 저농도인 0.05 g/kg를 제외한 군에서 유의적으로 부종 및 염증이 감소함으로써 백선피 물 추출물의 보호 효과를 보여주었다 (Fig. 2).

3. 白鮮皮 물 추출물이 MPO 활성에 미치는 효과

호중구에서 발현하는 효소인 MPO의 수치를 측정함으로써 급성 췌장염 유발 시 췌장으로 유입된 호중구의 침윤 정도를 확인할 수 있다. 분석 결과, 정상군에 비해 cerulein을 투여한

군에서 MPO 활성이 증가하였다. 그러나 저농도인 0.05 g/kg를 제외한 白鮮皮 물 추출물을 전 처리한 군에서는 cerulein을 투여한 군에 비해 유의적으로 MPO 활성이 감소하였다. (Fig. 3).

4. 白鮮皮 물 추출물이 염증성 사이토카인 생산에 미치는 효과

급성 췌장염 유발 시 염증성 사이토카인이 증가되고 이는 염증반응을 일으키는데 있어 중요한 매개체로 작용한다. 정상군에 비해 cerulein을 투여한 군에서 염증성 사이토카인인 IL-1 β , IL-6, TNF- α 가 유의성 있게 증가하였다. 그러나 저농도인 0.05 g/kg를 제외한 白鮮皮 물 추출물을 전 처리한 군에서 IL-1 β , IL-6는 감소하였지만 TNF- α 는 감소하지 않았다 (Fig. 4).

A

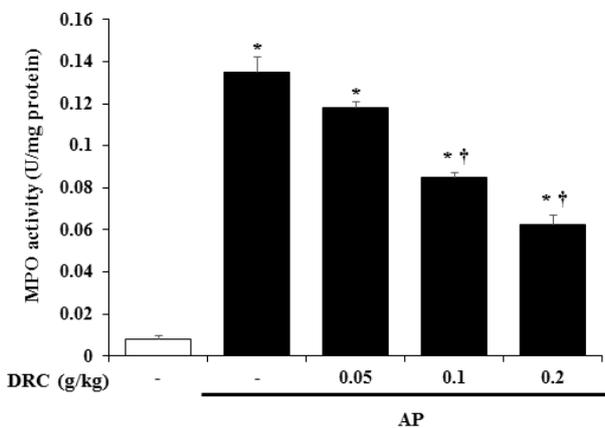


Fig. 3. Effects of DRC water extract on MPO activity during cerulein-induced acute pancreatitis. Mice were pre-treated with DRC water extract (0.05, 0.1, or 0.2 g/kg, i.p) 1 h before the first cerulein (50 μ g/kg, i.p) injection. Mice were injected with cerulein hourly for 6 h and sacrificed 6 h after the last cerulein injection. MPO activity was measured in pancreas 6 h after completion of cerulein injections. Data show the mean \pm S.E. for 3 mice for each group. The results were similar in 3 additional experiments. * P < 0.05 vs control, † P < 0.05 vs cerulein treatment alone.

IV. 고찰

급성 췌장염의 주요한 원인으로는 과도한 알코올 섭취와 담석을 들 수 있으며 이는 전체 원인 중 약 80%를 차지한다고 알려져 있다. 이 밖에도 대사질환, 약물독성, 감염 등이 원인으로 꼽힌다¹⁴⁾. 급성 췌장염은 단순히 췌장에 국한된 염증반응과 같은 가벼운 양상에서부터 출혈 혹은 괴사 등의 심각한 양상을 동반하는 급성 염증성 질환으로 다양한 병리학적 증상을 동반하고 있다.¹⁵⁾ 발병 시 일반적으로 췌장의 부종, 췌장 선방세포의 손상 및 괴사, amylase와 lipase 등의 소화효소 활성화, 인터루킨과 같은 염증성 사이토카인의 증가, 호중구의 침윤 등의 증상이 나타난다¹⁶⁻¹⁸⁾. 현재까지도 급성 췌장염에 대한 많은 연구가 진행되고 있으나 명확한 발병기전 및 치료방법은 규명되지 않고 있다¹⁹⁾. 또한 급성 췌장염의 치료제로 쓰이는 단백질 분해 억제제는 단지 소화효소 활성화만 억제할 뿐 염증이나 다른 증상은 억제하지 못하는 한계가 명확하여 급성 췌장염의 치료제 개발이 필요한 실정이다²⁰⁾.

선행 실험 연구를 살펴보면 白鮮皮의 효능을 입증한 다수의 논문들이 보고되어있다. 연구 결과들에 의하면 白鮮皮가 항염증⁸⁾, 항산화⁹⁾, 피부질환 억제효과¹⁰⁾, 기생충 감염 억제²¹⁾,

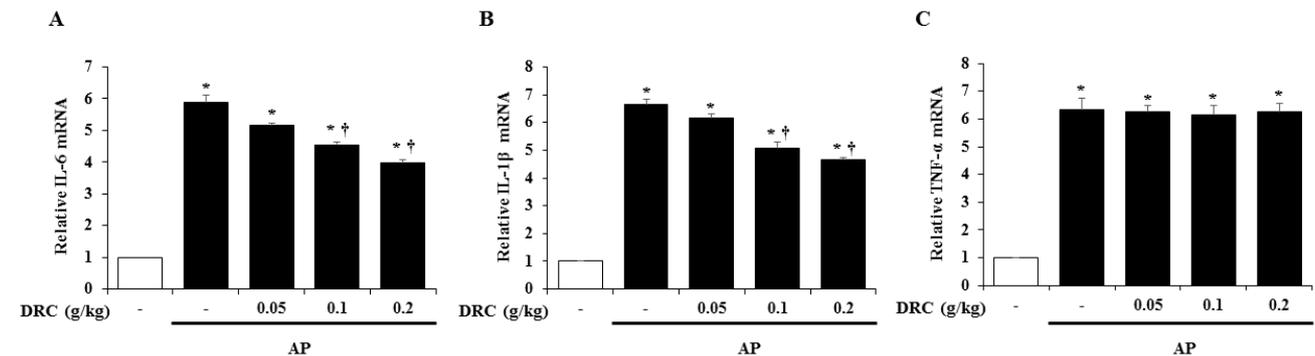


Fig. 4. Effects of DRC on the mRNA level of cytokine during cerulein-induced acute pancreatitis. Mice were pre-treated with DRC water extract (0.05, 0.1, or 0.2 g/kg, i.p) 1 h before the first cerulein (50 μ g/kg, i.p) injection. Mice were injected with cerulein hourly for 6 h and sacrificed 6 h after the last cerulein injection. The levels of (A) IL-1 β , (B) IL-6, and (C) TNF- α in pancreatic mRNA were measured by quantitative RT-PCR. Data show the mean \pm S.E. for 3 mice for each group. The results were similar in 3 additional experiments. * P < 0.05 vs control, † P < 0.05 vs cerulein treatment alone.

뇌세포 보호 효과²²⁾ 등의 효과가 있다고 보고되었다. 현재까지 白鮮皮와 관련하여 다양한 문헌과 연구들이 보고되어 있으나 白鮮皮의 급성 췌장염 보호 효과를 검증할 연구 및 보고가 되어 있지 않다. 따라서 본 연구에서는 白鮮皮 물 추출물을 cerulein으로 유도된 급성 췌장염 모델에 적용하여 췌장염의 보호효과를 확인하기 위한 연구를 진행하였다.

본 연구에서 급성 췌장염을 유발하기 위해 사용한 cerulein은 cholecystokinin (CCK) 유사 물질로써 Cerulein을 이용한 급성 췌장염 모델은 CCK와 CCK receptor의 반응을 통해, 췌장 선방 세포내의 소화효소 분비를 촉진하고 염증성 사이토카인 분비를 유도하여 자가 소화 및 췌장염을 발생시키는 것으로 알려져 있다²³⁾. Cerulein을 통한 설치류 급성 췌장염 모델은 병리조직학적 소견에 대한 재현성이 뛰어나 가장 많이 사용되는 실험동물 모델이다²⁴⁾. 이에 급성 췌장염 유발모델로써 cerulein을 이용하였다.

급성 췌장염이 발생하게 되면 췌장 내에 부종으로 인해 마우스 체중 대비 췌장 중량 비율이 증가하게 된다²⁵⁾. 본 연구에서 白鮮皮 물 추출물이 급성 췌장염 유발 시 증가된 체중에 대한 췌장 중량 비율을 감소시켰으므로, 급성 췌장염 발병 시 췌장의 부종을 억제하는 효과가 있음을 의미한다.

급성 췌장염이 유발되면 췌장 조직에 부종, 염증, 공포 및 괴사가 발생하며 췌장의 손상을 유래하게 된다²⁶⁾. 본 연구에서 白鮮皮 물 추출물이 급성 췌장염 유발 시 췌장 조직 손상에 미치는 영향을 관찰하였다. Cerulein으로 인한 급성 췌장염 유도로 인해 췌장의 손상이 발생하였으나 白鮮皮 물 추출물을 투여하자 췌장 조직의 부종 및 염증 등의 손상이 억제됨을 발견하였다. 이는 白鮮皮 물 추출물이 췌장 조직 손상에 대한 보호 효과가 있음을 의미한다.

호중구는 염증부위로 가장 먼저 이동하여 반응하는 염증세포이다²⁷⁾. 호중구에 존재하는 효소인 MPO는 호중구가 항원을 제거하는 식균작용에 관여하는데, 급성 췌장염 유발 시 췌장의 호중구 유입이 발생하므로 MPO 수치를 통해 호중구의 유입정도를 확인 할 수 있다. 본 연구에서 白鮮皮 물 추출물이 급성 췌장염 유발 시 췌장에서 증가된 MPO 수치를 감소시키는 것을 발견하였다. 이는 白鮮皮 물 추출물이 췌장의 호중구 유입을 감소시켜 췌장의 염증을 억제하였음을 의미한다.

염증성 사이토카인인 IL-1 β , IL-6, TNF- α 등은 급성 췌장염이 발병 시 증가한다고 알려져 있다²⁸⁾. 염증성 사이토카인은 급성 췌장염 초기에 주요한 역할을 하고²⁹⁾, 급성 염증반응을 만성 반응으로 전환하는데 관여하고 있다. 본 연구에서 급성 췌장염을 유발 시 췌장의 mRNA 수준에서 염증성 사이토카인의 생산이 증가되는 것을 확인하였다. 白鮮皮 물 추출물이 IL-1 β , IL-6의 발현증가는 감소시켰지만 TNF- α 는 감소시키지 못하였다. 이는 白鮮皮 물 추출물이 급성 췌장염에서 증가하는 염증성 사이토카인 IL-1 β , IL-6를 감소시켜 췌장 염증을 억제하였음을 의미한다.

이상의 결과를 종합해 보았을 때, 白鮮皮 물 추출물은 cerulein으로 유발한 급성 췌장염에서 췌장 중량/체중 비율 감소, 췌장 손상억제, 췌장 호중구 침윤 및 염증성 사이토카인 IL-1 β , IL-6 감소를 통하여 염증 억제에 효과적인 약물임을 확인할 수 있었다. 이를 통해 白鮮皮는 추후 급성 췌장염의 예방 및 치료제 개발에 응용 가능성이 있는 약물로 사료

된다.

V. 결 론

본 실험은 급성 췌장염에 대한 白鮮皮 물 추출물의 보호효과를 알아보기 위하여 cerulein으로 유도한 급성 췌장염 모델에서 체중에 대한 췌장 무게 비율, 조직학적 관찰, 호중구의 침윤정도, 염증성 사이토카인을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 白鮮皮 물 추출물 투여군은 대조군에 비해 체중에 대한 췌장 무게 비율을 유의하게 억제하였다.
2. 白鮮皮 물 추출물 투여군은 대조군에 비해 췌장 조직의 조직학적 손상을 유의성 있게 억제하였다.
3. 白鮮皮 물 추출물 투여군은 대조군에 비해 췌장의 호중구 침윤을 억제하였다.
4. 白鮮皮 물 추출물 투여군은 대조군에 비해 염증성 사이토카인 증가를 억제하였다.

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

감사의 글

본 연구는 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 사업임 (NRF-2017R1A2B4009607)

References

1. 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.
2. Pandol SJ, Saluja AK, Imrie CW, Banks PA. Acute pancreatitis: bench to the bedside. *Gastroenterology*. 2007 ; 132(3) : 1127-51.
3. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 1994 ; 330 : 1198-210.
4. Kingsnorth A, O'Reilly D. Acute pancreatitis. *Br Med J*. 2006 ; 332 : 1072-6.
5. 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.
6. Bhatia M, Neoptolemos JP, Slavin J. Inflammatory mediators as therapeutic targets in acute pancreatitis. *Curr Opin Investig Drugs*. 2001 ; 2(4) : 496-501.

7. Kimura W, Mössner J. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats. *Int J Pancreatol*. 1996 ; 20(3) : 177–84.
8. 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.
9. Seo BI, Lee JH, Choi HY, Kwon DR, Boo YM. *Herbal Medicine*. Seoul : Youngrimsa, 2008 ; 582–3.
10. Han MH, Lee MH, Hong SH, Choi YH, Moon JS, Song MK, Kim MJ, Shin SJ, Hwang HJ. Comparison of anti-inflammatory activities among ethanol extracts of *Sophora flavescens*, *Glycyrrhiza uralensis* and *Dictamnus dasycarpus*, and their mixtures in RAW 246.7 murine macrophages. *Journal of Life Science*, 2014 ; 24(3) : 329–335.
11. Guo LN, Pei YH, Xie FX, Liu L, Cong H, Cui HX, Wang XL, Li WJ, Jian BY, Liu JC. Identification of antioxidant activity of two new aromatic ring butyrolactone derivatives from *Dictamnus dasycarpus* Turcz. *Chin J Nat Med*. 2016 ; 14(11) : 876–880.
12. Yang B, Lee HB, Kim S, Park YC, Kim K, Kim H. Decoction of *Dictamnus Dasycarpus* Turcz. Root Bark Ameliorates Skin Lesions and Inhibits Inflammatory Reactions in Mice with Contact Dermatitis. *Pharmacogn Mag*. 2017 ; 13(51) : 483–487.
13. Choi SB, Bae GS, Jo IJ, Wang S, Song HJ, Park SJ. Berberine inhibits inflammatory mediators and attenuates acute pancreatitis through deactivation of JNK signaling pathways. *Mol Immunol*. 2016 ; 74 : 27–38.
14. Kota SK, Krishna SV, Lakhtakia S, Modi KD. Metabolic pancreatitis: Etiopathogenesis and management. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 ; 17(5) : 799–805.
15. Nissen SE, Wolski K, Topol EJ. Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2005 ; 294 : 2581–6.
16. 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. *Pancreatol*. 2008 ; 8(6) : 600–7.
17. 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.
18. Bhatia M, Wong FL, Cao Y, Lau HY, Huang J, Puneet P, Chevali L. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2005 ; 5(2–3) : 132–44.
19. Oruc N, Ozutemiz AO, Yukselen V, Nart D, Celik HA, Yuce G, Batur Y. Infliximab: a new therapeutic agent in acute pancreatitis? *Pancreas*. 2004 : 28(1) : e1–8.
20. Kim SC, Yang HR. Clinical efficacy of gabexatemesilate for acute pancreatitis in children. *Eur J Pediatr*. 2013 ; 172(11) : 1483–90.
21. Hong S, Lee HA, Lee YS, Chung YH, Kim O. Anti-toxoplasmosis effect of *Dictamnus dasycarpus* extract against *Toxoplasma gondii*. *Journal of Biomedical Research*. 2014 ; 15(3) : 7–11.
22. Choi HG, Lee DS, Li B, Jun KY, Jeong GS, Kim YC. Neuroprotective effect of the water-insoluble fraction of root barks of *Dictamnus Dasycarpus* 70% ethanolic extract on glutamate-induced oxidative damage in mouse hippocampal HT22 cells. *Korean Journal of Pharmacognosy*. 2011 ; 42(2) : 175–181.
23. Cope O, Culver PJ, Mixer CG Jr, Nardi GL. Pancreatitis, a diagnostic clue to hyperparathyroidism. *Ann Surg*. 1957 ; 145 : 857–63.
24. 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.
25. 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.
26. Granger J, Remick D. Acute pancreatitis : models, markers, and mediators. *Shock*. 2005 ; 24(1) : 45–51.
27. 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.
28. Kusske AM, Rongione AJ, Reber HA. Cytokines and acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 1996 ; 110(2) : 639–4201.
29. Perides G, Weiss ER, Michael ES, Laukkarinen JM, Duffield JS, Steer ML. TNF-alpha-dependent regulation of acute pancreatitis severity by Ly-6C(hi) monocytes in mice. *J Biol Chem*. 2011 ; 286(15) : 13327–35.