

山藥 물 추출물의 급성 췌장염 보호 효과

권빛나^{1#}, 배기상^{1,2,3*}

1 : 원광대학교 한의과대학 약리학교실, 2 : 원광대학교 한방심신증후군연구센터, 3 : 한국전통의학연구소

Protective effects of *Dioscorea batas* Decaisne water extract on acute pancreatitis

Bitna Kweon^{1#}, Gi-Sang Bae^{1,2,3*}

1 : Department of Pharmacology, School of Korean Medicine

2 : Hanbang Cardio-Renal Syndrome Research Center

3 : Research Center of Traditional Korean Medicine, Wonkwang University

ABSTRACT

Objectives : *Dioscorea batas* Decaisne (DB) has been known to be good for the digestive system on Eastern Asia. However, the protective effect of DB on acute pancreatitis (AP) has not been studied. In this study, we tried to investigate the protective effect of DB water extract on caerulein-induced AP.

Methods : To measure the protective effect of DB on AP, Mice were injected with cholecystokinin analogue caerulein (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) hourly for 6 times. DB water extract (200 or 400 mg/kg) or saline (control group) was administered orally 1 h before the first injection of caerulein. The mice were sacrificed at 6 h after the last injection of caerulein. The pancreas tissues and serum samples were immediately taken for further analysis.

Results : Administration of DB water extract showed the inhibitory effect on the increase of pancreas weight/body weight ratio, pancreatic histological damage. And the rise of serum lipase level was significantly reduced in DB water extract treatment group during AP in mice. However administration of DB water extract did not show significant reduction in serum amylase level. Also, mRNA levels of pro-inflammatory cytokines Interleukin (IL)-6 and Tumor necrosis factor (TNF)- α but not IL-1 β were inhibited by administration of DB water extract.

Conclusions : Taken together, we found that administration of DB water extract ameliorates the severity of caerulein-induced AP, which suggests the potential to be an effective treatment on AP.

Key words : Acute pancreatitis (AP), Caerulein, Digestive Enzymes, *Dioscorea batas* Decaisne (DB)

I. 서 론

급성 췌장염(Acute Pancreatitis; AP)은 췌장 내 발생하는 급성 염증으로, 전체 인구의 100만 명 중 약 800명이 걸리는 것으로 보고되고 있으며, 그중 췌장 궤사를 동반한 중증 환자의 약 40%는 간 기능 실조, 폐 기능 실조 등의 다발성 장기 부전

합병증으로 인해 사망하는 것으로 알려져 보편적이면서도 잠재적 위험성을 가진 질병이다^{1,2)}. 또한 최근 연구에 따르면 췌장염의 유병률(Prevalence)과 더불어 장애로 인한 손실년수(Years Lived with Disability; YLD)가 증가함에 따라 췌장염에 대한 세계질병부담(Global Burden of Disease; GBD)이 증가하고 있음을 알 수 있다^{1,3)}.

*Corresponding author : Gi-Sang Bae, Department of Pharmacology, School of Korean Medicine, Wonkwang University, Iksan, Jeollabuk-do, Republic of Korea.

· Tel : +82-63-850-6842

· E-mail : baegs888@wku.ac.kr

#First author : Bitna Kweon, Department of Pharmacology, School of Korean Medicine, Wonkwang University, Iksan, Jeollabuk-do, Republic of Korea.

· Tel : +82-63-850-6842

· E-mail : kbn306@naver.com

· Received : 14 June 2022

· Revised : 01 July 2022

· Accepted : 25 July 2022

췌장염의 위험요인으로서 담석과 과음이 50% 가까이 차지하며 뒤이어 고지혈증과 내시경적 역행성 담췌관조영술(ERCP) 후유증 등이 꼽힌다⁴⁾. 췌장염의 증상은 상복부 통증, 등까지 연결되는 복부 통증, 발열, 매스꺼움 등이 나타나는데, 일반적으로 치료는 진통제를 통한 통증 조절, 초기 수액 요법과 영양공급 그리고 괴사 발생 시 응급 수술을 통한 췌장 절제 등 보존적 치료와 집중적 치료가 진행된다⁵⁾. 하지만, 현재 행해지고 있는 치료법들의 뚜렷하지 않은 효과와 그로 인한 부작용의 문제가 제기되고 있다⁵⁾. 이에 따라 급성 췌장염의 발병 기전과 치료법에 대한 연구는 꾸준히 진행 중에 있지만 그에 반해 결과는 미미한 실정으로 따라서 급성 췌장염을 효과적으로 보호할 수 있는 약물의 개발이 절실하다.

山藥(*Dioscorea rhizome*)은 마과에 속하는 다년생 만성 초본인 참마 (*Dioscorea japonica* Thunberg) 또는 마 (*Dioscorea batatas* Decaisne; DB)의 뿌리줄기의 주피를 제거하고 건조한 것으로 마는 각지의 산기슭에서 자라고 참마는 우리나라 중부 이남의 산기슭에서 자란다. 山藥의 性味는 甘, 無毒, 溫, 平하며 脾, 胃, 肺, 腎經에 작용한다. 補脾養胃하는 효능으로 脾胃虛弱, 脾虛泄瀉, 小便頻數, 少食體倦 등을 치료한다⁶⁾. 이 밖에도 최근에는 항관절염, 장 기능 개선, 항산화 효과, 탁월한 미백효과가 보고 되어있다⁷⁻¹⁰⁾. 이와 같이 山藥에 대한 다양한 효과로부터 山藥의 항염증 및 소화기질환 치료 등에 우수한 효과가 예측되지만, 아직 급성 췌장염에 대한 연구는 보고되어 있지 않다.

따라서 이번 연구에서는 caerulein으로 유도한 급성 췌장염 동물 모델에서 마(DB)의 기원 식물인 山藥 물 추출물의 급성 췌장염에서 보호 효과를 확인하였다. 급성 췌장염으로 인한 생쥐 몸무게 대비 췌장 무게 비율, 췌장의 조직 및 췌장 소화 효소 분비 변화와 염증성 사이토카인을 관찰하였고 山藥 물 추출물을 투여하여 급성 췌장염 조절에 있어서 유의미한 결과를 얻었다.

II. 재료 및 방법

1. 재료

1) 약재

본 실험에 사용한 山藥은 안동에서 채취된 마(*Dioscorea batatas* Decaisne)를 사용하였고, 광명당제약(울산, 한국)에서 구입하여 원광대학교에서 정선한 후 사용하였다. 山藥 물 추출물은 물 1 L에 山藥 100 g을 넣고 150분 동안 전탕한 액을 동결건조하여 3차 증류수에 녹여서 필터 후 사용하였다. 동결 건조한 후 최종 수율은 7.2% 였다.

2) 시약

Easy-Blue™ total RNAe xtraction kit는 iNtRON biotechnology (성남, 한국)에서 구입하였다. Caerulein은 Bachem AG Laboratories (Bubendorf, Switzerland)에서 구입하였다. Formalin, xylene, hematoxylin, eosin, chloroform은 Sigma (St. Louis, MO, USA)에서 구입하였

다. 실험에 사용된 모든 시약은 분석용 등급 이상으로 사용하였다.

3) 실험동물

모든 실험은 원광대학교 동물윤리위원회의 허가를 받고 정해 놓은 동물 관리 규정에 따라 수행되었다 (동물실험 승인번호: WKU22-14). 본 실험에 사용한 C57BL/6 mouse (체중 15~20 g, female)는 Samtako Biokorea Co.,Ltd (오산, 경기도, 한국)에서 구입하였다. 실험동물은 원광대학교 한의과대학 동물사육실에서 일정한 조건 (온도: 23 ± 2℃, 습도: 50~60%, 명암: 12시간 주기)하에서 일반 고형사료와 물을 충분히 공급하면서 환경 적응을 위해 일주일 동안 적응시킨 후 실험하였다.

2. 방법

1) 급성 췌장염 유발

16시간 금식 시킨 생쥐에 caerulein (50 μg/kg)을 총 6번 1시간 주기로 복강 주사하여 유발하였다. 山藥 물 추출물 (200 or 400 mg/kg)은 첫 번째 caerulein을 주사하기 1시간 전 경구 투여하였고, 대조군은 생리식염수 복강 주사하였다. 山藥 물 추출물의 농도는 선행 연구를 기반으로 선정하였다⁷⁾. 마지막으로 caerulein 을 주사한 후 6시간 뒤에 개복하여 췌장을 적출하였다.

2) 췌장 중량/체중 비율 측정 (pancreas weight/body weight; P.W./B.W. ratio)

최초 caerulein 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

4% formalin 용액에 고정시킨 췌장조직을 사용하여 일반적인 조직표본 제작방법으로 Hematoxylin & Eosin (H&E) 염색을 시행하였다. 카메라 부착 광학현미경 (Olympus BX51, Japan)으로 관찰한 후 촬영하였다. 각 실험군 췌장 조직에서 부종 및 염증을 0-4 (0은 정상적인 외관에 상응하고 4는 질병의 중증에 상응함)의 등급으로 채점하였다.

4) 혈청분리 및 혈청 Amylase, Lipase 측정

Caerulein을 마지막으로 주입하고 나서 6시간 후에 마우스를 마취시켰다. Syringe를 이용하여 심장에서 혈액을 채취했으며 혈액은 5,000 rpm, 4℃에서 5분간 원심 분리하여 혈청만 분리하였다. 소화효소인 amylase, lipase의 측정은 LabOPSECT 008AS (SG medical, 서울, 한국)로 하였다.

5) RNA 추출 및 실시간 정량적 역전사 증합 효소 연쇄 반응 (Real time RT-PCR)

췌장을 적출한 후, Easy Blue용액 1 ml에 넣어서 homogenizer로 분쇄한 후 200 μl의 chloroform용액을 가하고

잘 섞어준 뒤 15,000 rpm에서 20분간 원심분리하여 상층액을 취한다. 그 후 2-propanol과 동일 비율로 섞은 뒤 15,000 rpm에서 10분간 원심분리하여 상층액은 버리고 침전물을 80% ethanol로 씻고 건조했다. 그리고 침전물에 nucleas-free water를 100 μ l씩 넣어 RNA를 용해시키고 정량하였다. 추출한 RNA는 ReverTra Ace qPCR RT Kit를 이용하여 cDNA를 합성하였고, SYBR Green Master Mix를 사용하여 Realtime reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)(Bio-rad, Hercules, CA, USA)를 수행하였다. GAPDH를 동시에 측정하여 RNA양을 보정하였다. 각 Primer의 염기서열은 Table 1에 나타내었다.

Table 1. Primer sequence of SYBR Green Real-time PCR

No	Name	Sequence
1	GAPDH	F 5' TGT GTC CGT CGT GGA TCT GA R 5' TTG CTG TTG AAG TCG CAG GAG
2	IL-1 β	F 5' CCT CGT GCT GTC GGA CCC AT R 5' CAG GCT TGT GCT CTG CTT GTG A
3	IL-6	F 5' AGT CAC AGA AGG AGT GGC TAA R 5' CAC TAG GTT TGC CGA GTA GA
4	TNF- α	F 5' AAC TAG TGG TGC CAG CCG AT R 5' CTT CAC AGA GCA ATG ACT CC

6) 통계처리

모든 실험 결과는 3회 이상 실시하여 그 평균값을 기초로 Mean \pm S.E.M.로 나타내었다. 실험 결과에 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. 山藥 물 추출물의 췌장 중량/체중 비율 (P.W./B.W. Ratio) 변화에 미치는 영향

일반적으로 급성 췌장염이 발병하게 되면 췌장에서 소화에 필요한 효소들의 분비가 원활하지 않아 영양실조, 설사, 구토 등이 발생하여 체중 감소가 나타나고 반면에 췌장의 무게는 부종으로 인해 증가한다²⁾. 때문에 P.W./B.W. 비율은 췌장염의 중요 지표로 여겨진다. 본 실험에서는 山藥 물 추출물 (200 or 400 mg/kg)을 1시간 전 경구 투여한 후, caerulein을 6번 복강 투여하여 급성 췌장염을 유발하였다. 마지막 주사 뒤 6시간 후 P.W./B.W. 비율 변화를 측정하였다. 그 결과 정상군에 비해 caerulein을 투여한 군에서 P.W./B.W.의 비율이 유의성 있게 증가했고, 山藥 물 추출물을 전 처리한 그룹에서는 200과 400 mg/kg 에서 유의성 있게 감소하는 것을 확인하였다 (Fig. 1).

A

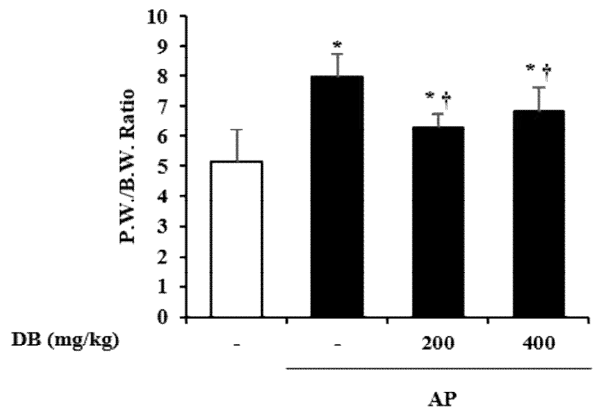


Fig. 1. Effect of *Dioscorea batas* Decaisne (DB) water extract on pancreas weight/ body weight ratio during caerulein-induced acute pancreatitis (AP). Mice were pretreated with DB water extract (200 or 400 mg/kg) orally at 1 h before the caerulein (50 μ g/kg) injection. Mice were injected with caerulein hourly 6 times and sacrificed at 6 h after the final caerulein injection. Data show the mean \pm S.E.M. for 3 mice for each group. Results are representative of three experiments. * $P < 0.05$ vs saline treatment alone, † $P < 0.05$ vs caerulein treatment alone.

2. 山藥 물 추출물이 췌장 조직에 미치는 효과

급성 췌장염은 췌장의 괴사를 동반한 염증의 발생이 특징으로⁴⁾, caerulein의 급성 췌장염 유발로 인한 췌장 조직의 손상의 정도와 山藥 물 추출물의 염증 개선 효과를 관찰하기 위해 췌장을 분리하여 H&E 염색법을 실시하였다. 분석 결과, 정상군에서는 일반적인 췌장 조직 구조가 관찰된 반면에 caerulein을 투여한 군에서는 염증성 세포들의 침윤, 조직 부종 및 췌장 선방세포의 사멸이 증가되는 것을 관찰하였다. 반면에 山藥 물 추출물 200 mg/kg을 경구 투여한 군에서는 췌장 부종과 선방세포의 사멸이 감소하는 경향을 보였고, 400 mg/kg를 처리한 그룹은 부종, 염증성 세포의 침윤 그리고 선방세포 사멸이 모두 현저하게 개선되는 것을 통해 山藥 물 추출물의 보호 효과를 보여주었다 (Fig. 2A-C).

3. 山藥 물 추출물이 혈청 Amylase, Lipase 수치에 미치는 효과

급성 췌장염이 발병하면 혈중 amylase와 lipase 수치가 증가하게 되며, 해당 수치는 임상에서 췌장염 진단에 일반적으로 사용되는 지표이다⁴⁾. 따라서 본 실험에서는 山藥 (200 or 400 mg/kg)을 1시간 전에 경구투여하고, caerulein을 6번 복강 투여하여 급성 췌장염 유발한 후 마지막 투여로부터 6시간이 지난 시점에서 채취한 마우스의 혈청에서 amylase, lipase를 분석하였다. 그 결과 정상군에 비해 caerulein을 투여한 군에서 유의성 있게 수치가 증가하였다. 山藥 추출물 전처리 군에서는 400 mg/kg에서만 lipase 수치를 현저하게 감소시킨 것을 관찰할 수 있었다. 반면 Amylase 수치는 200 or 400 mg/kg 모두 유의성 있는 감소를 보이지는 못하였다 (Fig. 3A and B).

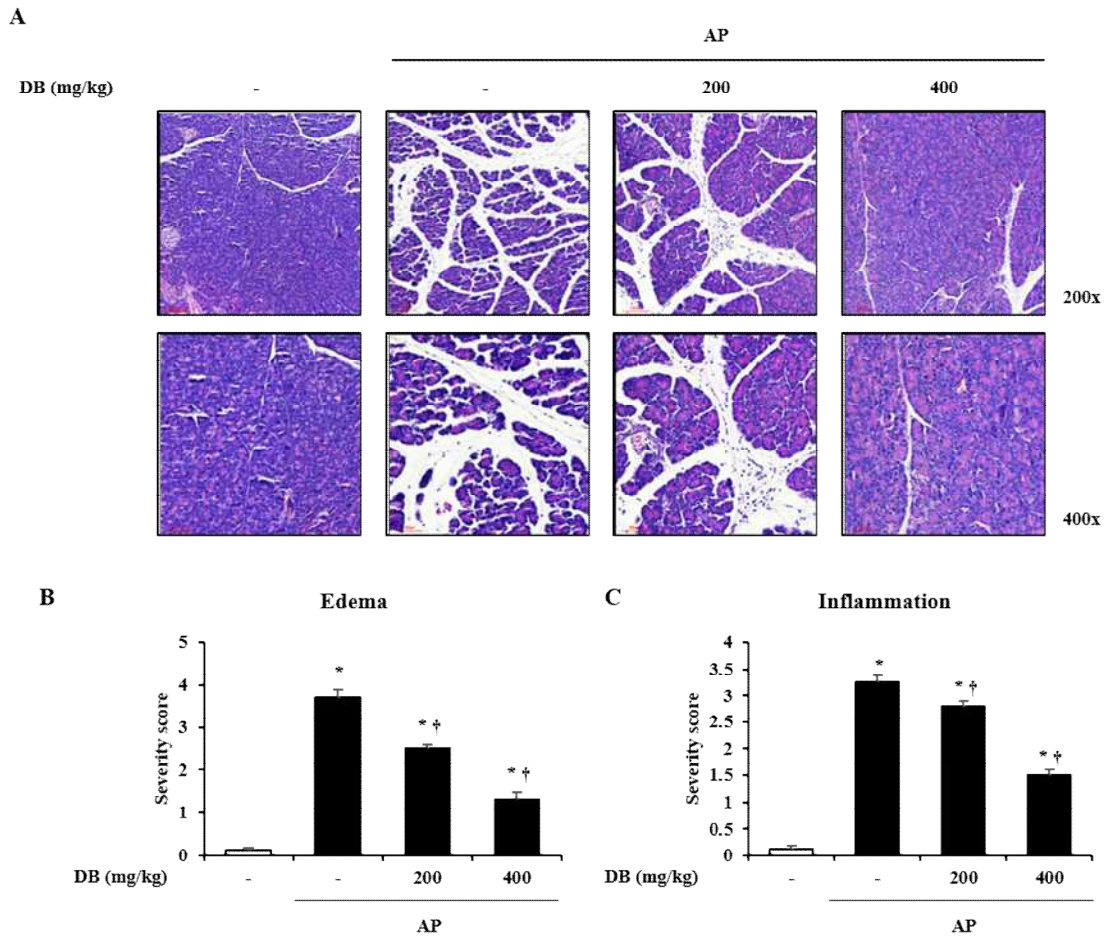


Fig. 2. Effect of DB water extract on pancreas morphological change during caerulein-induced AP. Mice were pre-treated with DB water extract (200 or 400 mg/kg) orally at 1 h before the first caerulein (50 μ g/kg) injection. Mice were injected with caerulein hourly 6 times and sacrificed at 6 h after the final caerulein injection. (A) Representative hematoxylin & eosin (H&E)-stained sections of the pancreas. Histological scores for (B) edema and (C) inflammation. Data show the mean \pm S.E.M. for 3 mice for each group. Results are representative of three experiments. * $P < 0.05$ vs saline treatment alone, † $P < 0.05$ vs caerulein treatment alone.

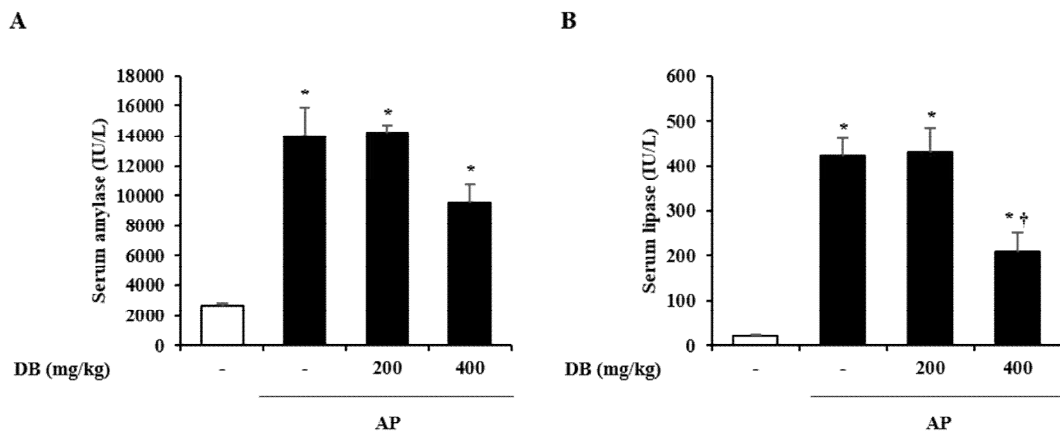


Fig. 3. Effect of DB water extract on the production of serum digestive enzymes during caerulein-induced AP. Mice were pre-treated with DB water extract (200 or 400 mg/kg) orally at 1 h before the first caerulein (50 μ g/kg) injection. Mice were injected with caerulein hourly 6 times and sacrificed at 6 h after the final caerulein injection. Serum (A) amylase and (B) lipase were measured as described in materials and methods. Data show the mean \pm S.E.M. for 3 mice for each group. Results are representative of three experiments. * $P < 0.05$ vs saline treatment alone, † $P < 0.05$ vs caerulein treatment alone.

4. 山藥 물 추출물이 염증성 사이토카인 생산에 미치는 효과

사이토카인은 급성 췌장염을 포함한 대부분의 염증의 주 매개체이자 지표로 알려져 있다⁵⁾. Caerulein을 투여한 군에서 정상군보다 염증성 사이토카인인 interleukin (IL)-1 β , IL-6, tumor necrosis factor (TNF)- α 가 유의성 있게 증가

하였다. 山藥 물 추출물 전처리 군에서는 IL-6, TNF- α 를 감소시키는 것을 확인할 수 있었다. 하지만 IL-1 β 는 억제하지 못했다 (Fig. 4A-C).

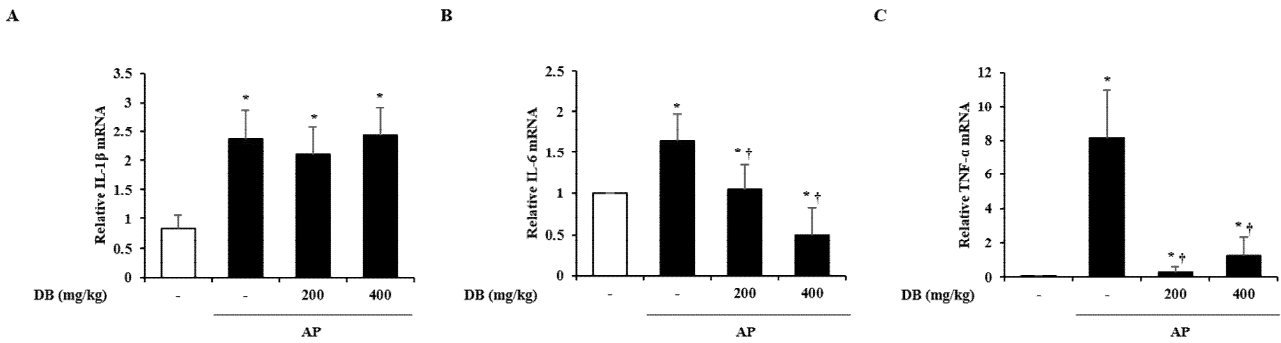


Fig. 4. Effect of DB water extract on the mRNA level of pro-inflammatory cytokines during caerulein-induced AP. Mice were pre-treated with DB water extract (200 or 400 mg/kg) orally at 1 h before the first caerulein (50 μ g/kg) injection. Mice were injected with caerulein hourly 6 times and sacrificed at 6 h after the final caerulein injection. The pro-inflammatory cytokines were detected by realtime RT-PCR as described in materials and methods. Data show the mean \pm S.E.M. for 3 mice for each group. Results are representative of three experiments. * $P < 0.05$ vs saline treatment alone, † $P < 0.05$ vs caerulein treatment alone.

IV. 고찰

전 세계에서 100만 명 중 약 300명 정도로 발생하는 질환인 급성 췌장염은 경증인 경우에는 그 위험도가 높지 않지만, 중증의 경우 사망률이 30%에 달하기 때문에 관심을 가져야 하는 질병이다¹¹⁾. 또한 급성 췌장염이 반복적으로 발생할 경우 췌장의 영구적인 손상을 주는 섬유화가 진행이 되어 만성 췌장염으로 진행이 될 가능성이 크고, 연구에 의하면 만성 췌장염에 걸린 환자의 약 30%는 췌장암으로 진행이 된다고 보고되어 있다¹²⁻¹⁴⁾. 따라서 급성 췌장염 단계에서 적절한 치료를 하는 것이 중요하나, 현재 주로 쓰이는 단백질 분해 억제제는 소화효소의 활성은 억제하지만 염증과 함께 동반하는 다른 증상에는 억제효과를 잘 나타내지 못하는 실정이다¹⁵⁾. 따라서 소화효소 및 염증을 동시에 억제할 수 있는 효과적인 급성 췌장염의 치료제의 개발이 시급하다.

山藥은 예로부터 脾胃를 平補하는 要藥으로 脾陽이 虛하거나 脾陰이 虛한 것을 棼론하여 사용하며, 脾氣가 虛弱해져 나타나는 食少便溏, 설사 등의 증상에 脾의 氣陰을 補益하여 치료 효과를 나타낸다고 알려져 있다. 비록 한의학에서 췌장이나 급성 췌장염을 직접적으로 지칭하지는 않으나, 脾의 소화기관에 관여하는 기능이 현대의학의 췌장과 유사한 점, 脾虛로 인해 췌장염의 증상으로도 알려진 복통, 설사 등이 발생한다는 측면에서¹⁶⁾ 山藥이 췌장염에도 효과가 있을 것으로 추측하였다.

또한, 급성 췌장염에서는 췌장 선방세포에서 트립시노겐 (Trypsinogen)의 조기 활성화와 염증성 인자들에 의해 대식세포가 활성화되어 사이토카인과 염증 매개체들을 분비해 췌장 염증을 일으키기 때문에^{17,18)}, 대식세포 염증 조절 소제가 췌장

염 조절에 효과가 있을 가능성이 높다. Lipopolysaccharide (LPS) 로 활성화시킨 대식세포에 山藥을 처리하였을 때 염증성 사이토카인, inducible nitric oxide synthase (iNOS), nitric oxide (NO), cyclooxygenase (Cox)-2 생성 및 발현 억제를 통해 항염증 효과가 있음이 보고되었다¹⁹⁻²²⁾. 이에 한의학적 이론과 기존 연구에 기반하여 山藥이 급성 췌장염 조절에 유효할 것으로 판단하였다.

급성 췌장염의 초기에 췌장 선방세포내에서 트립시노겐과 같은 소화효소 효소원(digestive enzyme zymogen)들이 미성숙한 상태로 합성, 분비가 되는데, 이때 활성화된 트립신이 세포기관의 투과성을 증가시키고 이로 인해 cathepsin B가 세포기질로 새어 나와 췌장 선방세포의 손상, 사멸, 췌장 조직 내 부종, 염증성 세포의 침윤, 괴사가 일어나게 된다²³⁻²⁷⁾. Caerulein을 주입하여 급성 췌장염을 유발해본 기존 보고와 같이²⁸⁾, 췌장 조직의 부종, 염증성 세포의 침윤, 괴사 등이 발생하였다 (Fig. 1 and 2). 하지만 山藥 물 추출물이 급성 췌장염에 의한 췌장 조직의 부종 및 염증을 농도의존적으로 억제함을 발견하였다. 이는 山藥 물 추출물이 췌장 조직 손상에 대한 보호효과를 가지는 치료제로서 가능성을 보여준 것이다.

Amylase와 lipase는 췌장 선방세포에서 십이지장으로 분비되는 소화효소로서, 췌장 손상이 발생하면 혈액으로 순환된다²⁹⁾. 때문에 급성 췌장염 진단 시에 상복부 통증과 혈청 amylase와 lipase의 농도가 임상에서 고려된다³⁰⁾. 본 연구에서 caerulein을 투여한 군에서 혈청 amylase와 lipase가 증가하였고, 山藥 물 추출물을 투여한 군에서는 400 mg/kg에서 lipase를 현저하게 감소시켰다 (Fig. 3). 혈청 amylase농도는 非췌장 관련 질병에서도 증가될 수 있어 lipase 농도가 더 높은

특이도를 가진다고 알려져 있어³¹⁾, 본 결과는 급성 췌장염 시, 山藥 물 추출물의 소화효소 과분비 억제를 통한 췌장 손상 보호 효과를 뒷받침하는 근거가 될 것으로 보여진다.

췌장 선방세포의 손상 즉, 국소적인 손상이 가해지면 활성화된 췌장 대식세포에서 신호전달물질인 염증성 사이토카인이 분비되고, 이는 혈관 투과성을 높여 백혈구의 부착과 유출을 증가시켜 급성 췌장염의 합병증인 다발성 장기 부전의 발병에도 영향을 끼친다³²⁻³⁶⁾. 그 대표적인 염증성 사이토카인은 IL-1 β , IL-6, TNF- α 로서 그 중 IL-6는 초기에 췌장염의 예후를 측정할 수 있는 마커로도 알려져 있는데 실제 연구결과에 따르면 증상이 중증이고 다발성 장기부전이 나타난 췌장염 환자에게서 높은 수치의 IL-6가 나타난다는 보고가 있다^{37,38)}. TNF- α 는 상대적으로 급성 췌장염 초기부터 관여하는 사이토카인으로 대표적 염증 기전인 NF- κ B, mitogen-activated protein kinases (MAPKs)의 활성화를 조절한다고 알려져 있다. 또한 TNFR1를 유전적으로 억제한 동물 모델에서 급성 췌장염의 증상이 개선되었다는 연구도 보고되었고³⁹⁾, 다양한 연구에서 급성 췌장염 치료에서 유망한 타겟으로 TNF- α 를 눈여겨 보고있다⁴⁰⁻⁴²⁾. 山藥 물 추출물 전처리 투여군에서 IL-6와 TNF- α 를 효과적으로 억제시키는 것으로 보아 (Fig. 4), 山藥 물 추출물이 급성 췌장염으로 인한 염증 및 합병증의 개선에 도움을 줄 것으로 예상된다. 다만 임상에서는 TNF- α 와 같은 cytokine의 억제가 급성 췌장염 예후와 연관성이 떨어진다는 연구 결과도 있어^{40,43)} 山藥의 염증 조절 기전에 대한 추가적인 연구가 필요해 보인다.

이상의 결과를 종합해 보았을 때, 山藥 물 추출물은 caerulein으로 유발한 급성 췌장염에서 대조군에 비해 췌장의 조직학적 손상억제, 혈청 lipase 수치 억제, 염증성 사이토카인인 IL-6와 TNF- α 감소를 통하여 염증 억제에 탁월한 효과가 있는 약물임을 확인하였다. 이를 통해 山藥은 추후 급성 췌장염의 예방 및 치료제 개발에 있어 긍정적 역할을 할 것으로 사료된다.

V. 결 론

본 실험은 급성 췌장염에 대한 山藥 물 추출물의 보호 효과를 알아보기 위하여 caerulein으로 유발한 급성 췌장염 모델에서 山藥 물 추출물을 경구투여한 후 췌장의 중량 비율, 조직학적 관찰, 혈청 amylase와 lipase의 농도, 염증성 사이토카인을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 山藥 물 추출물 투여군은 대조군에 비해 체중에 대한 췌장 무게 비율을 억제하였다.
2. 山藥 물 추출물 투여군은 대조군에 비해 췌장 조직의 조직학적 손상을 유의성 있게 억제하였다
3. 山藥 물 추출물 투여군은 대조군에 비해 혈청 lipase의 수치를 고농도에서 유의성 있게 억제하였다

4. 山藥 물 추출물은 대조군에 비해 염증성 사이토카인 IL-6와 TNF- α 를 유의성 있게 억제하였다

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

감사의 글

이 논문은 2019년 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(한국연구재단-2019-글로벌박사양성사업-2019H1A2A1076626).

이 성과는 정부(교육부/과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2019R1A2C1090032/2021R1I1A2053285).

References

1. Collaborators GBDC. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):245-66.
2. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips AR, Windsor JA. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010;139(3):813-20.
3. Global Burdens of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The lancet*. 2015;386(9995):743-800.
4. Weiss FU, Laemmerhirt F, Lerch MM. Etiology and Risk Factors of Acute and Chronic Pancreatitis. *Visc Med*. 2019;35(2):73-81.
5. Lee JK. Recent Advances in Management of Acute Pancreatitis. *The Korean Journal of Gastroenterology*. 2015;66(3):135-43.
6. Nanjing University of Chinese Medicine. *Oriental medicine dictionary*. Shanghai: SSSLPH, 2006.217
7. Kim MJ, Park H-J, Kim KJ, Lee JA, Shin M-R, Roh S-S. Protective Effect of *Dioscoreae Rhizoma* Extracts in MIA-induced Rat. *The Korea Journal of Herbology*. 2019;34(4):27-35.

8. Jeon JR, Lee JS, Lee CH, Kim JY, Kim SD, Nam DH. Effect of ethanol extract of dried Chinese yam (*Dioscorea batatas*) flour containing dioscin on gastrointestinal function in rat model. *Arch Pharm Res.* 2006;29(5):348–53.
9. Hou WC, Hsu FL, Lee MH. Yam (*Dioscorea batatas*) tuber mucilage exhibited antioxidant activities in vitro. *Planta Med.* 2002;68(12):1072–6.
10. Lee S–Y, Yoo D–H, Joo D–H, Lee J–Y. Inhibitory Efficacy of *Dioscoreae Rhizoma* on MITF, TRP–1, TRP–2, Tyrosinase, PKA and ERK Expression in Melanoma Cells (B16F10). *The Korea Journal of Herbology.* 2015;30(4):95–100.
11. Li CL, Jiang M, Pan CQ, Li J, Xu LG. The global, regional, and national burden of acute pancreatitis in 204 countries and territories, 1990–2019. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):332.
12. Kirkegaard J, Cronin–Fenton D, Heide–Jorgensen U, Mortensen FV. Acute Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Nationwide Matched–Cohort Study in Denmark. *Gastroenterology.* 2018;154(6):1729–36.
13. Rijkers AP, Bakker OJ, Ahmed Ali U, Hagenaars J, van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, van Eijck CH. Risk of Pancreatic Cancer After a Primary Episode of Acute Pancreatitis. *Pancreas.* 2017;46(8):1018–22.
14. Ahmed Ali U, Issa Y, Hagenaars JC, Bakker OJ, van Goor H, Nieuwenhuijs VB, Bollen TL, van Ramshorst B, Witteman BJ, Brink MA, Schaapherder AF, Dejong CH, Marcel Spanier B.W, Heisterkamp J, van der Harst E, van Eijck CH, Besselink MG, Gooszen HG, van Santvoort HC, Boermeester MA. Risk of Recurrent Pancreatitis and Progression to Chronic Pancreatitis After a First Episode of Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(5):738–46
15. Kim SC, Yang HR. Clinical efficacy of gabexate mesilate for acute pancreatitis in children. *European journal of pediatrics.* 2013;172(11):1483–90.
16. Kwon D–Y, Bu Y–m, Seo B–I, Oh M–S, Lee J–H, Choi H–Y. *Herbology.* Seoul: Younlinsa, 2004:814–7.
17. Hu F, Lou N, Jiao J, Guo F, Xiang H, Shang D. Macrophages in pancreatitis: Mechanisms and therapeutic potential. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110693.
18. Zhang H, Cai D, Bai X. Macrophages regulate the progression of osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage.* 2020;28(5):555–61.
19. Choi G–y, Kim B–w. Experimental study on the antioxidant and antimicrobial properties of *Dioscoreae Rhizoma*. *The Journal of Internal Korean Medicine.* 2010;31(2):290–7.
20. Kim S, Shin S, Park Y, Lee S, Lee C–K, Kim K. Anti–inflammatory activity of *Dioscoreae rhizome* in macrophages by inhibition of pro–inflammatory cytokines via NF– κ B signaling pathway. *Am Assoc Immunol;* 2011.186(1 Supplement)54,11.
21. Lim S–W, Lee S–H, Hur J–M, Lee Y–M, Kim D–K. The Inhibitory Effect of Fermented *Dioscoreae batatas* Extract on Lipopolysaccharide–induced Macrophage Activation. *Yakhak Hoeji.* 2011;55(5):404–10.
22. Liu L, Guo H, Song A, Huang J, Zhang Y, Jin S, Li s, Zhang L, Yang C, Yang P. Progranulin inhibits LPS–induced macrophage M1 polarization via NF–small ka, CyrillicB and MAPK pathways. *BMC Immunol.* 2020;21(1):32.
23. van Acker GJ, Perides G, Steer ML. Co–localization hypothesis: a mechanism for the intrapancreatic activation of digestive enzymes during the early phases of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2006;12(13):1985–90.
24. Bhatia M, Brady M, Shokuhi S, Christmas S, Neoptolemos JP, Slavin J. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *J Pathol.* 2000;190(2):117–25.
25. Saluja A, Dudeja V, Dawra R, Sah RP. Early Intra–Acinar Events in Pathogenesis of Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2019;156(7):1979–93.
26. Talukdar R, Sareen A, Zhu H, Yuan Z, Dixit A, Cheema H, George J, Barlass U, Sah R, Garg SK, Banergee S, Garg P, Dudeja V, Dawra R, Saluja AK. Release of Cathepsin B in Cytosol Causes Cell Death in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2016;151(4):747–58 e5.
27. Granger J, Remick D. Acute pancreatitis: models, markers, and mediators. *Shock.* 2005;24 Suppl 1:45–51.
28. Kim D–U, Bae G–S, Choi J–W, Kim D–G, Kim M–J, Song H–J, Park S–J. Protective effects of *Dictamni Radicis Cortex* water extract on acute pancreatitis. *The Korea Journal of Herbology.* 2019;34(1):75–80.
29. McNally PR. *GI/Liver secrets plus E–Book.* London : Elsevier Health Sciences; 2010:266
30. Lee T. Diagnosis and Treatment of Acute Pancreatitis. *The Korean Journal of Medicine.* 2015;89(5):494–506.
31. Koh DH, Kim JH, Lee J, Choi HS. Clinical practice guidelines for acute pancreatitis: the diagnosis of acute pancreatitis. *The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract.* 2013;18(2):4–13.
32. Osman MO, Jensen SL. Acute pancreatitis: the pathophysiological role of cytokines and integrins. New trends for treatment? *Dig Surg.* 1999;16(5):

- 347–62.
33. Gross V, Leser HG, Heinisch A, Scholmerich J. Inflammatory mediators and cytokines—new aspects of the pathophysiology and assessment of severity of acute pancreatitis? *Hepatogastroenterology*. 1993;40(6):522–30.
 34. Kusske AM, Rongione AJ, Reber HA. Cytokines and acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 1996;110(2):639–42.
 35. Do JH. Mechanism of severe acute pancreatitis: focusing on development and progression. *Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract*. 2015;20(3):115–23.
 36. Dugernier TL, Laterre PF, Wittebole X, Roeseler J, Latinne D, Reynaert MS, Pugin J. Compartmentalization of the inflammatory response during acute pancreatitis: correlation with local and systemic complications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(2):148–57.
 37. Rao SA, Kunte AR. Interleukin-6: An Early Predictive Marker for Severity of Acute Pancreatitis. *Indian J Crit Care Med*. 2017;21(7):424–8.
 38. Sathyanarayan G, Garg PK, Prasad H, Tandon RK. Elevated level of interleukin-6 predicts organ failure and severe disease in patients with acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(4):550–4.
 39. Denham W, Yang J, Fink G, Denham D, Carter G, Ward K, Norman J. Gene targeting demonstrates additive detrimental effects of interleukin 1 and tumor necrosis factor during pancreatitis. *Gastroenterology*. 1997;113(5):1741–6.
 40. Malleo G, Mazzone E, Siriwardena AK, Cuzzocrea S. Role of tumor necrosis factor- α in acute pancreatitis: from biological basis to clinical evidence. *Shock*. 2007;28(2):130–40.
 41. Virlos I, Mazzone E, Serraino I, Genovese T, Di Paola R, Thiemerman C, Siriwardena A, Cuzzocrea S. Calpain I inhibitor ameliorates the indices of disease severity in a murine model of cerulein-induced acute pancreatitis. *Intensive Care Med*. 2004;30(8):1645–51.
 42. Wagner AC, Mazzucchelli L, Miller M, Camoratto AM, Goke B. CEP-1347 inhibits caerulein-induced rat pancreatic JNK activation and ameliorates caerulein pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000;278(1):G165–72.
 43. de Beaux AC, Ross JA, Maingay JP, Fearon KC, Carter DC. Proinflammatory cytokine release by peripheral blood mononuclear cells from patients with acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1996;83(8):1071–5.