

# Caerulein으로 유발된 흰쥐의 급성 췌장염에 대한 加味清胰湯의 효과

김성환 · 김인수 · 정덕윤 · 이영수\*

동신대학교 한의과대학 내과학교실

## Effects of GamiChungYi-tang on the Caerulein-induced Acute Pancreatitis in Rats

Sung Hwan Kim, In Soo Kim, Duck Yun Jung, Young Su Lee\*

Department of Korean Medicine Graduate School of Dongshin University

In this study, we aimed to investigate the effect of GamiChungYi-tang(GCY-t) on caerulein-induced acute pancreatitis (AP). It is performed by detecting oxidative stress markers and observing histopathological examination. Thirty adult male rats(Sprague-Dawley) were divided into six groups as follows: normal (NOR,n=5), caerulein-induced (CON,n=5), caerulein+Cefotaxime Sodium(CT,n=5), caerulein+GCY-t (130 mg/kg, CHA,n=5), caerulein+GCY-t (260 mg/kg, CHB,n=5) and caerulein+GCY-t (520 mg/kg, CHC,n=5) groups. Pancreatic tissues of rats from all groups were removed for apoptosis and light, and electron microscopic examination. Blood of rats from all groups were collected for oxidative stress markers inspection and pathological examination. Pancreatic oxidative stress markers were evaluated by the measurements of leukocyte, serum amylase and platelet activating factor (PAF), Interleukin-6 (IL-6) levels were determined spectrophotometrically. CON group has a significant increase (p<0.05) in amylase compared with NOR, but CT and CHA, CHB, CHC groups reduced the levels of these enzyme. The levels of Platelet activating factor (PAF) were increased in CON compared with NOR, but decreased in CT and CHA, CHB, CHC groups compared with CON. Interleukin-6 (IL-6) levels were increased significantly in CON compared with NOR, but reduced in CT and CHA, CHB, CHC groups. In the observations of Optical microscopy and electron microscopy, The experimental groups showed the significant decreases in pancreatic tissue inflammation, edema, vacuolization, necrosis compared to the control group. After all, GCY-t is potentially capable of limiting pancreatic damage produced during AP by restoring the fine structure of acinar cells and tissue.

Key words : GamiChungYi-tang(GCY-t), Caerulein, Acute Pancreatitis(AP), Serum amylase, Acinar cell

### 서론

췌장의 염증성 질환은 급성 췌장염과 만성 췌장염으로 분류할 수 있다. 급성 췌장염의 병리학적 양상은 대부분 저절로 호전되는 부종성 췌장염부터 괴사성 췌장염에 이르기까지 다양하다. 원인은 담석, 알코올 등이 있으나 현재까지 췌장염을 유발시키는 기전은 불명확한 상태이다. 임상 소견으로는 복통이 주 증상으로서 통증은 지속적인 穿刺痛이 명치부위 및 배꼽주위에 나타나고 가슴, 옆구리, 하복부 쪽으로 방사되기도 한다.<sup>1)</sup>

한의학에서 급성 췌장염은 “胃痛”, “脾心痛”, “脘痛”, “結

胸” 등에서 본 병의 증후와 유사한 기록을 찾아 볼 수 있고, 치료는 消肝解鬱, 理氣止痛, 活血化痰하는 大柴胡湯加味, 少腹逐瘀湯加味, 膈下逐瘀湯加味, 蟠葱散 등이 활용되었다<sup>2,3)</sup>.

清胰湯은 《方藥合編·新增補篇》에 수록되어 있으며 주로 裡實熱證候를 다스리는 大柴胡湯의 變方이라 할 수 있다<sup>4)</sup>. 본 연구에서는 清胰湯에 清熱解毒, 治癰腫疔瘡 하는 金銀花와 消腫散結, 治癰疽 하는 효능이 있는 連翹를 가미한 加味清胰湯을 사용하였다.

급성췌장염에 대해서 현재까지 많은 연구가 진행되어 왔으나, 질환의 발생과 동반된 역학적 배경의 과정을 확인하는 데는 부족하고, 또한 발생기전 규명도 아직까지 미흡한 실정이다<sup>5,6)</sup>. 또한, 치료에 있어서도 양방에서 infliximab, monoclonal TNF-antibody<sup>7,8)</sup>나 resveratrol, anti-oxidant treatment<sup>9)</sup> 등과 같은 치료법이 보고되고 있지만, 임상에서 효과적인 연구 결과는

\* 교신저자 : 이영수, 광주광역시 남구 월산동 동신대학방병원

· E-mail : hefari92@hanmail.net, · Tel : 010-2680-4147

· 접수 : 2013/08/02 · 수정 : 2013/10/15 · 채택 : 2013/10/18

아직 보고되지 않았다.

실험적인 급성 췌장염 모델에 대한 억제효과를 보인 한약재로는 薑黃<sup>10)</sup> 등이 보고되었고, 복합 처방으로는 加味大黃牡丹皮湯<sup>11)</sup>, 銀荷蟠葱散<sup>12)</sup> 등이 보고되었으나 加味清胰湯에 대한 caerulein 유도 급성 췌장염 모델 연구는 이루어지지 않았다.

이에 본 연구에서는 加味清胰湯이 급성췌장염 억제 효과가 있음을 알아보기 위해 caerulein으로 유도된 급성 췌장염 흰쥐에 투여량을 달리한 加味清胰湯(GCY-t)을 투여한 후 백혈구 검사, 혈청 amylase 농도, PAF 농도, IL-6 농도, 광학현미경 관찰, COX-2 면역조직화학 등의 실험을 시행한 결과 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험재료

#### 1) 실험동물

실험동물은 체중 210±10 g 내외의 Sprague Dawley계 웅성 흰쥐(샘타코㈜, 한국)를 사용하였으며, 동신대학교 한의과대학 동물사육실에서 일정한 조건(온도: 21±2 °C, 습도: 50~60%, 명암: 12시간 주기) 하에서 일반 고형사료(샘타코㈜, 한국)와 물을 충분히 공급하면서 1주 동안 적응시킨 후 실험하였다.

#### 2) 약제의 구성

실험에 사용한 약제는 동신대학교 부속광주한방병원에서 구입한 후 정선하여 사용하였고, 加味清胰湯 1貼의 구성과 분량은 다음과 같다(Table 1).

Table 1. Prescription of GamiChungYi-tang

Herbal Name	General Name	dosage (g)
柴胡	<i>Bupleuri Radix</i>	7.5
白芍藥	<i>Paeoniae Radix</i>	7.5
大黃	<i>Rhei Rhizoma</i>	7.5
黃芩	<i>Scutellariae Radix</i>	5
黃連	<i>Coptidis Rhizoma</i>	5
木香	<i>Saussureae Radix</i>	5
玄胡索	<i>Corydalis Tuber</i>	5
芒硝	<i>Natrii Sulfas</i>	5
金銀花	<i>Lonicerae Flos</i>	5
連翹	<i>Forsythiae Fructus</i>	5
Total amount		57.5

#### 3) 약물 추출

加味清胰湯(GamiChungYi-tang, GCY-t) 57.5 g에 증류수 1,000 mL를 가한 후 대용 약탕기(DWP-1800 T, 한국)로 3시간 동안 전탕한 후 여과지(whatman No. 42, USA)를 사용하여 여과한 다음 37.5 mg/mL의 추출액을 얻었다. 加味清胰湯의 수율은 11.4%였다.

### 2. 방법

#### 1) 실험군 설정 및 약물 투여

먼저 실험동물을 정상군(Nor군, n=5), 급성췌장염을 유발시킨 후 정상식을 공급한 대조군(Con군, n=5), 급성췌장염을 유

발시킨 후 비교약물로서 Cefotaxime Sodium(신풍제약(주))을 투여한 양성 대조군(CT군, n=5), 그리고 加味清胰湯 추출액을 투여한 농도에 따라 CHA군(GamiChungYi-tang 130 mg/kg, n=5) CHB군(GamiChungYi-tang 260 mg/kg, n=5) CHC군(GamiChungYi-tang 520 mg/kg, n=5) 으로 나누었다.

먼저 실험동물들은 caerulein 투여 2시간 전에 加味清胰湯 추출액을 0.5 mL씩 1회 구강 투여하였으며, 정상군과 대조군은 동량의 생리식염수 0.5 mL씩을 1회 구강 투여하였다. 그리고 CT군은 Cefotaxime Sodium을 25 mg/kg의 용량으로 생리식염수 1.0 mL에 희석하여 복강 투여하였다.

#### 2) 급성 췌장염 유발

정상군을 제외한 모든 실험동물은 실험 시작 16시간 전부터 사료 공급을 중단한 다음 caerulein (40 µg/kg, Sigma, USA)을 1시간 간격으로 2회 복강 투여하여 급성 췌장염을 유발하였다.

#### 3) Leudocyte 검사

혈액은 EDTA bottle에 넣은 다음 잘 흔들어주고, 혈구측정기(Hemavet 950, Drew Scientific, UK)를 사용하여 백혈구를 측정하였다.

#### 4) 혈청 Amylase 농도 측정

혈액은 vacutainer tube에 담아 20분간 방치한 다음 3,000 rpm에서 20분간 원심분리시킨 후 상층액만을 1.5 mL에 tube에 옮겨 담아 시료로 사용하였다. 혈청 내 amylase 농도는 생화학분석기(FDC 4000i, FUJI, Japan)를 이용하여 측정하였다.

#### 5) 혈청 PAF 농도 측정

혈청중의 PAF 농도는 Hofbauer 등의 방법<sup>14)</sup>에 의하여 PAF aCETGylhydrolase assay kit (Cayman, USA)를 이용하여 SpectraMax M2 (Molecular Device, USA)로 414 nm에서 측정하였다. 먼저 각 well에 DTNB 10 µL, 혈청 10 µL 그리고 assay buffer 1 5 µL씩 넣고 가볍게 흔들어 준 후, 모든 well에 substrate solution을 200 µL씩 채우고 30초 동안 흔든 다음 측정하였다.

#### 6) 혈청 IL-6 농도 측정

혈청중의 IL-6 농도는 Pezzilli 등의 방법<sup>15)</sup>에 의하여 Mouse IL-6 ELISA kit (BD, USA)를 이용하여 SpectraMax M2 (Molecular Device, USA)로 450 nm에서 측정하였다. 먼저 각 well에 ELISA dilution 50 µL와 혈청 50 µL를 넣고 5초 동안 흔들어 준 후, 실온에서 2시간 동안 incubation하였다. Plate를 wash buffer로 5회 수세하고, 각 well에 Working detector를 100 µL 넣고 실온에서 1시간 동안 incubation 하였다. Wash buffer를 이용하여 수세한 다음 DAB 발색제를 넣고, 다시 30분 동안 incubation 하고 stop solution을 분주한 다음 측정하였다.

#### 7) 광학현미경 관찰

흰쥐의 췌장 조직을 적출하고 4% paraformaldehyde 용액을 사용하여 관류 고정시킨 다음, 일반적인 조직표본제작 방법으로 Hematoxylin & Eosin 염색을 시행하였다. 조직표본은 canada balsam으로 봉입한 후, 카메라 부착 광학현미경(Olympus BX51, Japan)으로 400배 관찰한 후 사진을 촬영하였다.

#### 8) COX-2 면역조직화학

흰쥐의 췌장 조직을 적출하여 Bouin 용액으로 24시간 고정

시킨 다음, 통상적인 광학현미경용 표본제작과정을 거친 다음, 12 시간 후 pH7.2, 0.1M phosphate buffer saline (PBS, 0.9% NaCl) 용액에 24시간 동안 배양시킨 다음 15분간 PBS로 세척한 뒤 blocking solution을 사용하여 20분 동안 배양시키고 다시 PBS용액으로 15분간 세척하였다. 세척한 각각의 조직위에 COX-2 항체 (Santa Cruz, Germany) 를 각각 처리하고 습도가 높은 상온의 배양접시에서 2시간 동안 배양시킨 뒤 15분간 PBS용액으로 세척하였다. 그리고 2차 항체 biotinylated anti-rabbit IgG를 처리하여 60분간 배양시킨 후 15분간 PBS용액으로 세척하였다. 이를 다시 3차 항체 avidin-biotinylated enzyme complex(ABC) reagent (Vector Lab, CA, USA)를 조직에 처리 30분간 반응시키고 다시 PBS용액에서 15분간 세척하였다. DAB (3, 3'-diaminobenzide) 발색시약을 조직에 떨어뜨려 2분간 발색시키고 난 후 흐르는 물에 과량의 염색시약을 제거하였다. 물기를 제거한 후 여과시킨 hematoxylin에 20초간 대조염색을 한 다음 통상적인 방법에 따라 표본을 제작하여 카메라 부착 광학현미경(Olympus BX51, Japan)으로 400배 관찰한 후 사진을 촬영하였다.

3. 통계처리

실험 결과는 Mean±SE로 나타냈으며, 대조군과 실험군 사이의 평균 차이를 검정할 때에는 Student's t-test로 검정하여 P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 백혈구의 변화에 미치는 영향

대조군(6.1±1.05 K/uL)이 정상군(3.6±0.31 K/uL)에 비하여 유의성 있게 증가하였다(\*p<0.05). CT군(4.6±0.37 K/uL), CHA군(4.9±0.41 K/uL), CHB군(5.4±0.34 K/uL) 그리고 CHC군(3.6±0.58 K/uL)들은 Con군에 비해 백혈구 함량이 감소하였다(Fig. 1).

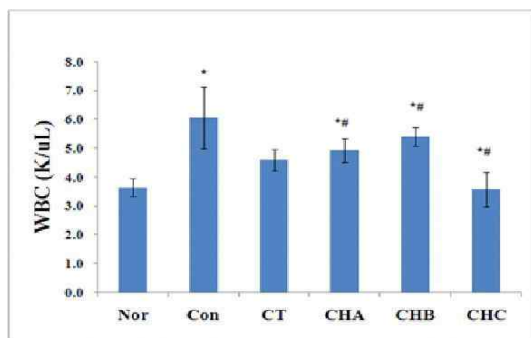


Fig. 1. The changes of white blood cells. Normal group (Nor) was administrated with saline only. Control group(Con) was administrated with saline treatment with caerulein. Positive Control group (CT) was administrated with Cefotaxime Sodium 25 mg /kg before treatment with caerulein. CHA, CHB and CHC groups were administrated with GCY-tang water extract before treatment with caerulein. All values are mean±S.E.(n=5). Significant difference of control was compared with normal at \*p<0.05. and Significant differences of CT, CHA, CHB, CHC were compared with control at #p<0.05.

2. 혈청 Amylase 활성에 미치는 영향

정상군(1098±15.0 U/L)에 비하여 모든 실험군에서 유의성 있게 증가하였으며(\*p<0.05), 특히 대조군(5542±684.6 U/L)에서

현저히 증가하였다. 한편, CT군(1768±247.6 U/L), CHA군(2468±157.8 U/L), CHB군(2344±199.2 U/L) 그리고 CHC군(2440±113.7 U/L)은 Con군에 비하여 amylase의 활성이 유의성 있게 감소하였다(#p<0.05)(Fig. 2).

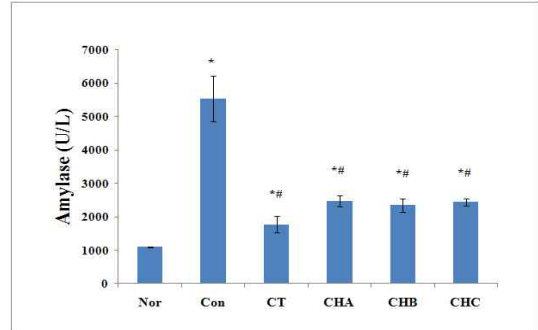


Fig. 2. The changes of serum amylase activities. Normal group (Nor) was administrated with saline only. Control group(Con) was administrated with saline treatment with caerulein. Positive Control group (CT) was administrated with Cefotaxime Sodium 25 mg /kg before treatment with caerulein. CHA, CHB and CHC groups were administrated with GCY-tang water extract before treatment with caerulein. All values are mean±S.E.(n=5). Significant difference of control was compared with normal at \*p<0.05. and Significant differences of CT, CHA, CHB, CHC were compared with control at #p<0.05.

3. 혈청 PAF 농도에 미치는 영향

정상군(0.011±0.01 μmol/min/mL)에 비하여 대조군(0.195±0.02 μmol/min/mL)에서 유의성 있게 증가 하였으며(\*p<0.05) CT군(0.053±0.01 μmol/min/mL), CHA군(0.054±0.01 μmol/min/mL), CHB군(0.032±0.01 μmol/min/mL) 과 CHC군(0.050±0.01 μmol/min/mL) 들은 Con군에 비해 유의성 있게 감소하였다(#p<0.05)(Fig. 3).

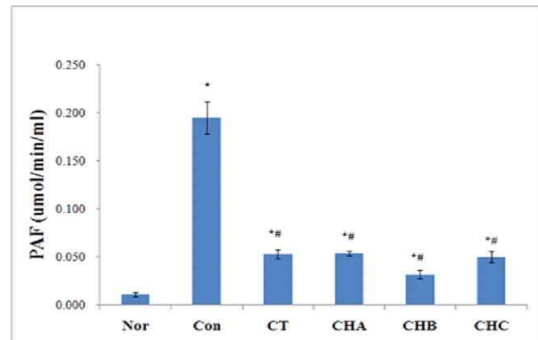
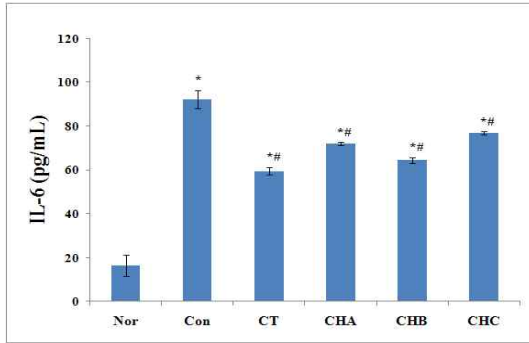


Fig. 3. The changes of serum PAF activities. Normal group (Nor) was administrated with saline only. Control group(Con) was administrated with saline treatment with caerulein. Positive Control group (CT) was administrated with Cefotaxime Sodium 25 mg /kg before treatment with caerulein. CHA, CHB and CHC groups were administrated with GCY-tang water extract before treatment with caerulein. All values are mean±S.E.(n=5). Significant difference of control was compared with normal at \*p<0.05. and Significant differences of CT, CHA, CHB, CHC were compared with control at #p<0.05.

4. 혈청 IL-6 농도에 미치는 영향

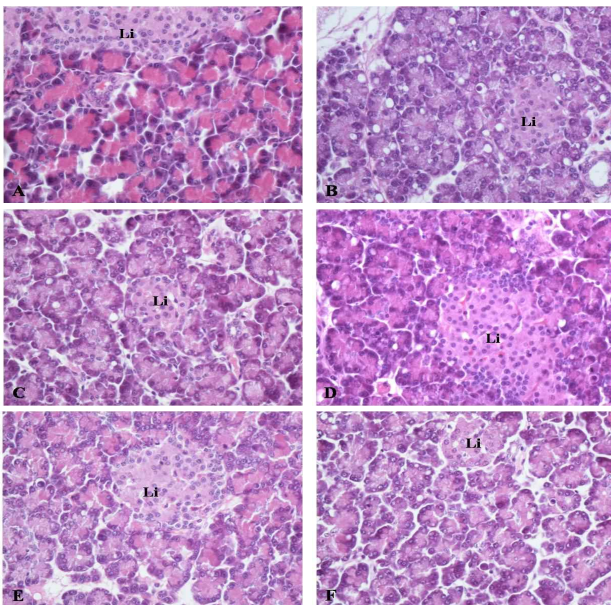
정상군(16.34±4.74 pg/mL)에 비하여 대조군(92.16±4.12 pg/mL)은 유의성 있게 증가하였다(\*p<0.05). 그러나 CT군(59.48±1.62 pg/mL), CHA군(72.0±0.59 pg/mL), CHB군(64.36±1.18 pg/mL)과 CHC군(76.84±0.78 pg/mL)들은 Con군에 비해 유의성 있게 감소하였다(#p<0.05)(Fig. 4).



**Fig. 4. The changes of IL-6 concentrations.** Normal group (Nor) was administrated with saline only. Control group(Con) was administrated with saline treatment with caerulein. Positive Control group (CT) was administrated with Cefotaxime Sodium 25 mg/kg before treatment with caerulein. CHA, CHB and CHC groups were administrated with GCY-tang water extract before treatment with caerulein. All values are mean±S.E.(n=5). Significant difference of control was compared with normal at \*p<0.05, and Significant differences of CT, CHA, CHB, CHC were compared with control at #p<0.05.

5. 광학현미경 관찰

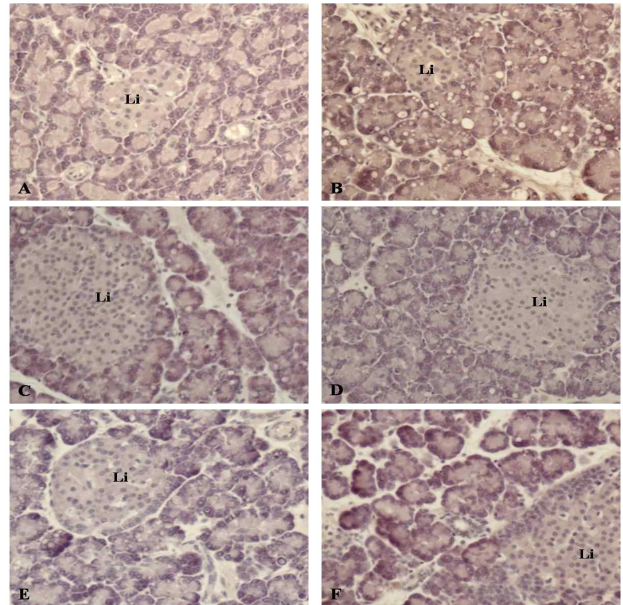
정상군 췌파리세포들은 등글게 배열되어 있었다. 췌파리세포의 핵은 세포의 바다 쪽에 위치하였고, 핵 주변 세포질은 eosin에 강한 염색성을 보였다(Fig. 5A). 대조군 췌장은 공포화 현상이 두드러지게 나타났다. 정상군에서 관찰되었던 췌파리세포의 강한 호염기성은 아주 약하게 관찰되었다(Fig. 5B). CT군 췌장의 공포화 현상은 Con군에 비해 완화되었고, 췌파리세포의 호염기성은 다소 높게 나타났다(Fig. 5C). 실험군들 중에서 췌장의 공포화 현상은 CHB군을 제외한 CHA군과 CHC군에서 관찰되었으며, 췌파리세포의 호염기성은 CT군에 비해 다소 낮게 나타났다(Fig. 5-D,E,F).



**Fig. 5. Light micrographs of pancreatitis in each groups.** Pancreas from a rat injected with caerulein alone shows extensive inflammation and vacuolization (B). Pancreas from a rat injected with GCY-tang and caerulein shows marked reduction in acinar edema, inflammation and vacuolization (D). A, normal group; B, control group; C, Positive Control group; D, CHA group; E, CHB group; F, CHC group. LI, Langerhans islet. Tissue sections were stained with hematoxylin and eosin for light microscopy. Original magnification, ×400.

6. COX-2 발현

정상군에서는 췌파리세포 내에서 약하게 면역반응성이 보였다(Fig. 6A). 대조군에서 COX-2에 대한 면역반응성이 높은 췌파리세포들이 다수 관찰되었다(Fig. 6B). 실험군들에서는 췌파리세포 전반에 걸쳐 COX-2에 대한 면역반응성이 정상군에 비하여 높게 나타났지만 대조군에 비하여 낮게 관찰되었다(Fig. 6-C,D,E,F).



**Fig. 6. COX-2 immunohistochemical analysis in each groups.** Pancreas from a rat injected with caerulein alone shows extensive COX-2 expression (B). Pancreas from a rat injected with GCY-tang and caerulein (D) shows marked reduction in COX-2 expression. A, normal group; B, control group; C, Positive Control group; D, CHA group; E, CHB group; F, CHC group. LI, Langerhans islet. Original magnification, ×400.

고찰

급성 췌장염은 담석, 음주, 대사 장애, 약물, 복부 손상 등의 다양한 원인에 의해 췌장선세포의 손상, 광범위한 간질성 부종, 출혈 및 손상 부위로의 호중구성 과립구의 이동 등을 유발하는 췌장의 염증성 질환이다. 이 질환의 약 80% 정도는 경한 임상 양상을 보이나 약 20% 정도에서는 췌장 조직의 괴사 및 손상 등이 다발성 장기부전과 전신적인 합병증을 수반하는 중증의 임상 경과를 밝게 되며 이 경우 약 30%의 높은 사망률이 보고되고 있다<sup>16)</sup>. 특히 가성낭종, 농양, 패혈증 등과 같은 합병증을 동반하는 경우에서 높은 사망률을 초래하므로 임상에서 관심의 대상이 되고 있다<sup>17)</sup>.

급성 췌장염의 원인 및 치료에 대해서는 현재까지 많은 연구가 진행되어 왔으나, 아직까지 정확한 발생기전은 규명되지 않았다<sup>6-7)</sup>. 하지만 많은 연구에서 급성 췌장염은 췌장의 자가소화의 결과로 발생된다고 밝혀지면서 췌장소화효소가 급성 췌장염 초기에 중요한 역할을 담당하는 것으로 증명되었다<sup>18,19)</sup>.

한의학에서는 “胃痛”, “脾心痛”, “腕痛”, “結胸” 등에서 급성 췌장염의 증후와 유사한 기록을 찾아 볼 수 있다. 치료는 消肝解鬱, 理氣止痛, 活血化癥하는 大柴胡湯加味, 少腹逐瘀湯加味, 膈下逐瘀湯加味, 蟠葱散 등이 활용되었다<sup>2,3)</sup>.

清胰湯은 《方藥合編·新增補篇》에 수록된 처방으로 天津南

開醫院에서 급성췌장염으로 인하여 발생한 “發熱, 胸脇苦滿, 腹脹滿而痛, 或便秘, 或尿赤” 등의 裡實熱證候를 다스리기 위해 만들어진 創製方이다<sup>5)</sup>.

淸胰湯은 柴胡, 白芍藥, 玄胡索, 黃芩, 黃連, 大黃, 芒硝로 구성되어 淸熱瀉實하고 疏肝行氣止痛하는 효능이 있어 肝鬱氣滯와 脾胃鬱熱로 腑實便結의 급성췌장염에 응용되는 처방이다<sup>20)</sup>.

급성췌장염에 대해서는 그동안 加減大黃牡丹皮湯<sup>22)</sup>, 正傳加味二陳湯<sup>23)</sup>, 手拈散<sup>24)</sup> 등의 처방들과 敗將<sup>25)</sup>, 金銀花<sup>26)</sup>, 小茴香<sup>26)</sup> 등의 단일 약재를 이용한 연구들이 진행되어 왔다. 그러나 실험적으로 caerulein 유도 급성 췌장염 모델에 대한 淸胰湯의 효과에 대한 연구는 현재까지 이루어지지 않았다. 본 연구에서는 淸胰湯에 淸熱解毒, 治癰腫疔瘡 하는 金銀花와 消腫散結, 治癰疽 하는 효능이 있는 連翹를 가미하여 사용하였다.

실험에서 rat에게 투여된 加味淸胰湯의 용량은 70 kg기준 일반 성인 기준 1첩 3분복하는 것을 하루복용량으로 하여 rat(210±10 g)의 몸무게와 비례하도록 배분하여 투여하였다.

백혈구는 염증상태를 반영하는 중요한 지표로서 급성췌장염에서 빠른 속도로 증가하는데 치료와 함께 그 수치도 감소한다. 본 실험에서 백혈구는 정상군을 제외한 모든 실험군에서 대조군에 비해 유의성 있게 감소하였다.

혈청 amylase 농도는 급성 췌장염을 예측할 수 있는 중요한 바이오마커 중 하나로<sup>27)</sup> 췌장에 염증이 있을 때 amylase가 직접 또는 림프관을 통하여 혈중으로 들어가 혈청 amylase가 상승하게 되는데 amylase는 혈중에서 제거되며 반감기는 10시간 정도이므로 아주 높은 고amylase 혈중이라도 이 효소가 지속적으로 혈중에 공급되지 않으면 24시간 내에 정상으로 되기 때문에 되도록 빨리 측정하는 것이 중요하다<sup>18)</sup>. Amylase의 활성은 대조군이 정상군에 비하여 유의성 있게 높았고 CHA군, CHB군, CHC군은 대조군에 비하여 amylase의 활성이 유의성 있게 낮은 것을 확인하였는데, 이는 caerulein으로 유도된 급성 췌장염에 加味淸胰湯이 유용하게 활용될 수 있음을 의미한다.

PAF는 호중구를 감각시키며 호중구와 혈관내피세포간의 상호작용을 조절하여 호중구를 조직내 염증 부위로 이동하도록 촉진시키는 생물학적 매개체로서 급성염증반응에 중추적 역할을 담당하고 있다. 또한 PAF는 모세혈관 투과성 증가와 같은 혈액내 역학 장애와 prostaglandin E2s leukotrienes 같은 다른 염증 매개 물질을 생성하여 췌장의 국소적 염증 반응과 질환의 전신적 반응에 지대한 영향을 준다<sup>19)</sup>. Caerulein을 투여하여 급성 췌장염을 유발시킨 다음 6시간 후 급성 염증 반응에 관여하는 혈청 PAF 활성을 측정한 결과, 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있게 증가하였으며, CHA군, CHB군, CHC군은 대조군에 비하여 유의성 있게 감소하여 급성 췌장염에서 加味淸胰湯의 PAF 활성 억제 효과를 확인할 수 있었다.

IL-6은 급성기 단백질반응의 주 매개체이며 숙주의 자연적 방어기전에 관여하는 물질로 급성 췌장염의 정도와 예후를 반영해주는 표지자로서 24-48시간 내에 기준치의 3-6배 정도로 상승하며 급성기 단백질 C-반응단백(C-reactive protein)의 상승보다 선행하는 것으로 밝혀져 있다<sup>19)</sup>. 6시간 후 혈청 내 IL-6의 농도를

관찰한 결과 정상군에 비하여 대조군이 5배 이상 증가하였으며, 실험군인 CHA군, CHB군, CHC군에서도 증가를 보였으나 대조군에 비해서는 유의성 있게 감소한 수치를 나타내었다. 이는 加味淸胰湯이 급성 췌장염 유발 시 IL-6 조절에 중요한 역할을 할 수 있음을 시사한다.

Caerulein으로 유도한 급성 췌장염에서는 췌장 조직의 염증, 부종, 공포화, 괴저가 일어나는 것으로 알려져 있다<sup>28)</sup>. 광학 현미경 관찰결과 대조군에 비해 실험군에서 췌장 조직의 염증, 부종, 공포화, 괴저를 유의성 있게 감소하는 것을 확인할 수 있었다.

COX enzyme은 prostaglandins(PGs)의 합성을 조절하는 효소이고 PGs는 섬유모세포 증식과 type I collagen 생성을 조절할 수 있다. COX enzyme 중 COX-1은 대부분의 세포에 널리 분포하고 있으며, COX-2는 사이토카인, 성장인자, 종양촉진인자 등의 여러 자극에 의해 유도되며<sup>29)</sup>, 주로 조직에서 PGs를 생성하여 염증과 통증을 유발하는 것으로 보고되고 있다. 본 연구에서 정상군에 비해서 대조군과 실험군의 COX-2에 대한 면역반응성이 높게 관찰되었지만, 실험군들에서 COX-2에 대한 면역반응성이 대조군에 비해 의미 있게 낮아진 것으로 관찰되었다.

이상의 실험결과를 요약하면 실험군은 대조군에 비하여 백혈구측정, amylase 측정, platelet activating factor(PAF) 및 Interleukin 6(IL-6) 측정 등에서 유의성 있는 효과를 보였으며, 광학 현미경 관찰과 Cyclooxygenase-2 (COX-2) 면역조직학을 통해 췌장염 억제 효과와 췌장조직 보호 효과가 유의한 것으로 나타났다. 그러나 보다 정확한 적정투여량과 적정 투여기간에 대한 검증과 실험실이 아닌 임상에서의 효과에 대한 보다 많은 연구가 앞으로 진행 되어야 할 것으로 사료된다.

## 결론

급성 췌장염에 대한 淸胰湯加味方的 효과를 알아보기 위하여 실험동물에 Caerulein으로 급성췌장염을 유발시킨 후, 투여량을 달리하여 설정한 실험군을 통해 다음과 같은 결론을 얻었다.

CBC 검사 결과 모든 실험군의 백혈구 함량은 대조군에 비해 유의성 있게 감소하였다. 모든 실험군의 Amylase 활성은 대조군에 비해 유의성 있게 감소하였다. PAF, IL-6 농도 측정 결과 모든 실험군에서 유의성 있는 억제 효과가 나타났고 특히 CHB군에서 두드러진 감소를 보였다. 광학 현미경 관찰 결과 실험군은 대조군에 비해 췌장 조직의 염증, 부종, 공포화, 괴저가 유의성 있게 감소하는 것을 확인할 수 있었다. COX-2 발현 결과 실험군은 대조군에 비해 썬파리세포 내의 면역반응이 유의성 있게 낮게 관찰되었다.

## 참고문헌

1. KASPER 外. 해리스 내과학(16th Edition) 제 2권. 서울. MIP. pp 2066-2067, 2006.
2. 具本泓 外. 東醫內科學. 서울. 書苑堂. pp 387-391, 1985.
3. 裴秉哲. 今釋 黃帝內經 《靈樞》. 서울. 成輔社. pp 252-253, 1995.

4. 방약합편해설, 신재용, 서울. 성보사. p 481, 1998.
5. 서울대학교의과대학 내과학교실. 최신지견 내과학. 서울. 고려의학. pp 128-135, 2005.
6. 카톨릭의과대학 내과학교실. Current Principles and Clinical Practice of Internal Medicine. 서울. 군자출판사. p 466, 2005.
7. Oruc, N., Ozutemiz, A.O., Yukselen, V., Nart, D., Celik, H.A., Yuce, G., Batur, Y. Infliximab: a new therapeutic agent in acute pancreatitis *Pancreas*. 28: e1-e8, 2004.
8. Fantini, L., Tomassetti, P., Pezzilli, R. Management of acute pancreatitis: current knowledge and future perspectives. *World J Emerg Surg*. 1: 16, 2006.
9. Lawinski, M., Sledzinski, Z., Kubasik-Juraniec, J., Spodnik, J.H., Wozniak, M., Boguslawski, W. Does resveratrol prevent free radical-induced acute pancreatitis. *Pancreas* 31: 43-47, 2005.
10. 최원석. 강황의 급성 췌장염 억제 효과. 원광대학교학원. 2008.
11. 안재선, 이해자, 박은정. 가감대황목단피탕의 급성 췌장염 억제 효과. 대한한방소아과학회지 20(3):117-127, 2006.
12. 이형호. caerulein으로 유발된 흰쥐의 급성췌장염에 대한 銀苗蠡葱散의 효과. 동신대학교 대학원. 2009.
13. Grady, T., Liang, P., Ernst, S.A., Logsdon, C.D. Chemokine gene expression in rat pancreatic acinar cells is an early event associated with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 113: 1966-1975, 1977.
14. Hofbauer, B., Saluja, A.K., Bhatia, M., Frossard, J.L., Lee, H.S., Bhagat, L., Steer, M.L. Effect of recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase on two models of experimental acute pancreatitis. *Gastroenterology* 115: 1238-1247, 1998.
15. Pezzilli, R., Billi, P., Miniero, R., Fiocchi, M., Cappelletti, O., Morselli-Labate, A.M., et al. Serum interleukin-6, interleukin-8, and  $\beta$ 2-microglobulin in early assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with Serum C-reactive protein. *Dig Dis Sci*. 40: 2341-2348, 1995.
16. 김창덕. 국내에서의 급성 췌장염 현황. 대한소화기학회지 42: 1-11, 2003.
17. 홍창의. 소아과학. 서울. 대한고과서주식회사. pp 580-583, 2001.
18. 서울대학교 의과대학 내과학교실. 임상내과학. 서울. 고려의학. pp 377-391, 468, 2004.
19. 김창덕. 급성 췌장염의 발생기전. 제5회 대한소화기학회 연수 강좌. pp 18, 23-24, 1997.
20. 李尙仁 外. 방제학. 서울. 영림사. p 94, 1990.
21. Panozzo, M.P. et al. Diagnostic utility of a new monoclonal antibody pancreatic isoamylase assay in chronic pancreatic. *J Clin Chem Biochem*. 28: 485-488, 1990.
22. 안재선, 이해자, 박은정. 가감대황목단피탕의 급성 췌장염 억제 효과. 대한한방소아과학회지 20: 117-129, 2006.
23. 최홍민, 김학재, 한이수, 임성우. 정전가미이진탕이 dibutyltin dichloride로 유발된 흰쥐의 췌장염에 미치는 영향. 동의생리병리학회지 28: 278-288, 2007.
24. 박재석, 최창원. Caerulein으로 유발된 흰쥐의 급성 췌장염에 대한 手拈散의 효과. 대한한방내과학회지 31(3):500-512, 2010.
25. 이준석 외. 급성췌장염 유발된 흰쥐에 대한 폐장의 억제효과. 한방재활의과학회지 15: 99-108, 2005.
26. 주정석, 김정상, 정종길, 김봉규. 小茴香과 金銀花 추출물의 급성췌장염에 대한 예방효과. 대한본초학회지 25: 30-45, 2010.
27. Granger, J., Remick, D. Acute pancreatitis: models, makers, and mediators. *Shock* 24(1):45-45, 2005.
28. Mitchell, I.A., Larkim, S., Williams, T.J. Cyclooxygenase-2 : regulation and relevance in inflammation. *Biochem Pharmacol*. 50: 1535-1542, 1995.
29. Kawamori, T., Rao, C.V., Seibert, K., Reddy, B.S. Chemopreventive activity of elecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, against colon carcinogenesis. *Cancer Res*. 58: 409-412, 1998.