

## 馬齒莧의 급성 췌장염 보호 효과

곽태신<sup>1#</sup>, 김동구<sup>1,2</sup>, 김주영<sup>3</sup>, 배기상<sup>4</sup>, 최선복<sup>2</sup>, 조일주<sup>1,2</sup>,  
신준연<sup>1,2</sup>, 이성곤<sup>1,2</sup>, 김명진<sup>1,2</sup>, 김민준<sup>1,2</sup>, 송호준<sup>1,2</sup>, 박성주<sup>1,2,4\*</sup>

1 : 원광대학교 한의과대학 본초학교실, 2 : 원광대학교 한의학전문대학원 BK21 plus 사업팀,  
3 : 계명대학교 의과대학 예방의학과, 4 : 원광대학교 한방체액조절연구센터

### Protective effects of *Portulaca oleracea* against cerulein-induced acute pancreatitis

Tae-Sin Gwak<sup>1#</sup>, Dong-Goo Kim<sup>1,2</sup>, Ju-Young Kim<sup>3</sup>, Gi-Sang Bae<sup>4</sup>, Sun-Bok Choi<sup>2</sup>,  
Il-Joo Jo<sup>1,2</sup>, Joon-Yeon Shin<sup>1,2</sup>, Sung-Kon Lee<sup>1,2</sup>, Myoung-Jin Kim<sup>1,2</sup>,  
Min-Jun Kim<sup>1,2</sup>, Ho-Joon Song<sup>1,2</sup>, Sung-Joo Park<sup>1,2,4\*</sup>

1 : Dept. of Herbology, College of Oriental Medicine, Wonkwang University  
2 : BK21 plus team, Professional graduate school of Oriental medicine, Wonkwang University  
3 : Dept. of Preventive Medicine, School of Medicine, Keimyung University  
4 : Hanbang Body-fluid Research Center, Wonkwang University

### ABSTRACT

**Objective :** *Portulaca oleracea* (PO) has been used as an important traditional medicine for inflammatory and bacterial diseases in East Asia. However, the protective effects of PO on acute pancreatitis (AP) is not well-known. Therefore, this study was performed to identify the anti-inflammatory and prophylactic effects of PO on cerulein-induced AP.

**Methods :** AP was induced in mice via intraperitoneal injection of supramaximal concentrations of the stable cholecystokinin analogue cerulein (50  $\mu$ g/kg) given every hour for 6 times. Water extracts of PO (100, 300, or 500 mg/kg) was administrated intra-peritoneally 1 h prior to the first injection of cerulein. The mice were killed at 6 h after the final cerulein injection. Pancreas and lung were rapidly removed for morphologic and histochemical examination, myeloperoxidase (MPO) assay. Blood samples were taken to determine serum amylase and lipase activities.

**Results :** Administration of PO significantly inhibited pancreatic weight/body weight ratio, pancreas and lung histological injury. And MPO activity which indicates neutrophil infiltration was inhibited by PO extracts on cerulein-induced pancreatitis. In addition, PO administration inhibited digestive enzymes such as serum amylase and lipase activity on cerulein-induced pancreatitis.

**Conclusion :** Our results could suggest that pre-treatment of PO reduces the severity of cerulein-induced AP, thereby, PO could be used as a protective agent against AP. Also, this study could give a clinical basis that PO could be a drug or agent to prevent AP.

**Key words :** *Portulaca oleracea*, cerulein, acute pancreatitis, amylase, lipase

## 서론

급성 췌장염은 췌장의 급성 염증성 병변으로 穿刺痛 양상의 심한 상복부 통증 및 오심, 구토, 발열 등을 동반하는 질환<sup>1,2)</sup>

\*교신저자 : 박성주, 전북 익산시 신용동 344-2 원광대학교 한의과대학 본초학교실  
· Tel : 063-850-6450 · E-mail : parksj08@wku.ac.kr  
#제1저자 : 곽태신, 전북 익산시 신용동 344-2 원광대학교 한의과대학 본초학교실  
· Tel : 063-850-6837 · E-mail :  
· 접수 : 2014년 4월 25일 · 수정 : 2014년 5월 9일 · 채택 : 2014년 5월 14일

으로서 일반적으로 약 80 % 정도의 가벼운 임상 증상을 보여 보존적인 치료만으로 합병증 없이 완전 치유되지만, 약 20 %에서 패혈증, 쇼크, 폐 손상 등 다발성 장기부전의 중증 합병증이 동반되어 췌장염과 연관된 사망률이 약 10~15 %로 보고되고 있다<sup>3,4</sup>. 발병 원인으로는 음주, 담석, 고지혈증, 약물 등의 다양한 원인들이 보고되어지고 있으며 특히 담도질환과 알코올이 약 70~80 %를 차지하는 것으로 알려져 있다<sup>5-7</sup>. 하지만 이 질환의 발병기전이 명확하지 않아 기본적인 치료만이 이루어지고 있는 실정이다<sup>8</sup>. 가장 일반적인 치료방법으로 진통제, 항생제의 투여나 정맥 내 수액공급 등으로 시도되고 있으며, 심할 경우에는 수술을 통해 괴사 조직을 제거하는 방법을 시행하고 있다. 그러나 시도되고 있는 치료방법에 비해 정확한 효과가 입증된 치료법이 밝혀져 있지 않다<sup>9</sup>.

한의학적으로는 급성 췌장염의 한방적 범주에 대한 구체적인 기록은 없으나, 환자의 주된 증상이나 변증의 유사점을 근거로心痛, 脾心痛, 胃脘痛, 結胸, 脇腹痛 등에서 본 병의 증후와 유사한 기록을 찾아볼 수 있다<sup>10</sup>.

馬齒莧은 (*Portulaca oleracea* L.)은 馬齒莧科(쇠비름과 : Portulacaceae)에 속한 1년생 초본으로서 五行草·五方草·馬莧 등으로 불린다. 性味는 寒·酸하며, 肝·大腸에 歸經한다. 한의학적으로 清熱解毒, 涼血止血 하는 효능이 있어 熱毒血痢, 濕疹, 丹毒, 便血, 崩漏下血 등을 치료하는 要藥으로 쓰이고 있다<sup>11,12</sup>. 최근 馬齒莧에 관한 선행 연구들을 살펴보면 LPS 처리로 염증을 유도한 Raw 264.7 세포와 각질형성세포, NC/Nga 마우스, Hairless 마우스에서의 항염 및 항소양 효과에 대한 보고가 있으며<sup>13</sup> 3T3-L1 지방세포에서 지방 분해 및 HSL 유전자 발현을 조절함으로써 항비만의 효과가 있음을 보고하였다<sup>14</sup>. 또한, 쇠비름 추출물이 간암 세포주인 HepG2에서 강한 세포독성을 나타낸다는 보고가 있다<sup>15</sup>. 이와 같이 최근 다양한 연구들을 통해 馬齒莧의 효과를 입증할 수 있는 연구들이 이루어지고 있다. 그러나 馬齒莧의 급성 췌장염에 대한 효과를 검증할 수 있는 연구 및 보고가 되어 있지 않았다.

이에 본 연구에서는 清熱藥의 종류인 馬齒莧을 실험 약재로 사용하여, cerulein 으로 유도한 급성 췌장염 모델에서 馬齒莧 추출물의 급성 췌장염 보호 효과에 대해 관찰하였다. 이를 위해 급성 췌장염 모델인 마우스에 馬齒莧 추출물을 전처리한 후, 급성 췌장염의 진행에 따른 생쥐 몸무게에 대한 췌장무게 비율, 췌장 및 폐의 조직학적 변화 관찰, 호중구 침윤도, 췌장 소화 효소인 amylase와 lipase의 분비 정도를 조사하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## 재료 및 방법

### 1. 재료

#### 1) 약재

본 실험에 사용한 馬齒莧은 음니허브 (영천, 한국)에서 구입하여 원광대학교 본초학교실에서 정선한 후 사용하였다. 馬齒莧 추출물을 얻기 위하여 물 1 L에 馬齒莧 100 g을 넣고 2시간 30분 동안 전탕한 액을 여과한 후 동결 건조하여 3차 증류수에 녹여서 필터한 후 사용하였다. 동결 건조시킨 후 최종 얻은 가루는 17.3 g으로 수율은 17.3 %였다.

#### 2) 시약

Cerulein, Formalin, Xylen, Ethanol, Triton X-100, hexadecyltrimethyl ammonium bromide (HTAB)는 Sigma (St. Louis, MO, USA)에서 구입하였다. 실험에 사용된 모든 시약은 분석용 등급이상으로 사용하였다.

#### 3) 실험 동물

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

## 2. 방법

### 1) 급성 췌장염 유발

췌장염을 유발시키기 위해 16시간 동안 금식 시킨 후에 실험군에 약물 (馬齒莧 (PO) 100, 300, 500 mg/kg)을 복강 주사 하였다. 1시간 후 Cerulein (50  $\mu$ g/kg)을 1시간 주기로 6번 복강 주사 하였다. 대조군은 약물 대신에 생리식염수를 복강 주사 하고 췌장염을 유발시키기 위해 Cerulein (50  $\mu$ g/kg)을 1시간 주기로 6번 복강 주사 하였다. Cerulein을 마지막 주사 한 후 6시간 뒤에 개복하여 혈액을 채취하고 췌장과 폐를 적출하였다.

### 2) 혈청분리

Cerulein을 마지막으로 주입 하고나서 6시간 후에 마우스를 마취 시켰다. Syringe를 이용하여 심장에서 혈액을 채취했으며 혈액은 3,000 rpm, 4 °C에서 20분간 원심 분리하여 혈청만 분리하였다.

### 3) 혈청 Amylase, Lipase 측정

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

### 4) 췌장 중량/체중 비율 측정

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

### 5) 조직학적 관찰 및 분석

췌장 조직을 적출하고 10 % formalin 용액을 사용하여 고정 시킨 다음 일반적인 조직표본 제작방법으로 Hematoxylin & Eosin 염색을 시행하였다. 카메라부착 광학현미경 (Olympus BX51, Japan) 으로 관찰한 후 사진을 촬영하였다.

6) Myeloperoxidase (MPO) assay

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

7) 통계처리

모든 실험 결과는 3회 이상 실시하여 그 평균값을 기호로 Mean ± SE 로 나타내었다. 실험결과에 대한 통계처리는 SPSS 분석프로그램의 one way ANOVA에 준하였고, Duncan method로 사후검증을 하였다. p-value가 0.05 미만일 경우 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 馬齒莧 추출물의 췌장 중량/체중 비율 (PW/BW)

변화에 미치는 효과

일반적으로 급성 췌장염을 유발이 되면 생쥐의 몸무게는 감소하고, 췌장무게는 부종으로 인해 증가하게 되어 췌장염과 관련된 중요한 지표가 된다. 따라서 본 실험에서는 馬齒莧 (100, 300, 500 mg/kg)을 1 시간 전 처리 한 후, cerulein을 6번 복강 투여하여 급성 췌장염을 유발하였다. 마지막 주사 후 6시간 뒤 췌장 중량에 대한 체중 비율 변화를 측정하였다. 정상군에 비해 cerulein을 투여한 군에서 PW/BW의 비율이 증가하였으나 馬齒莧 추출물을 전 처리한 결과 농도 의존적으로 PW/BW의 비율이 감소하였다 (Fig. 1).

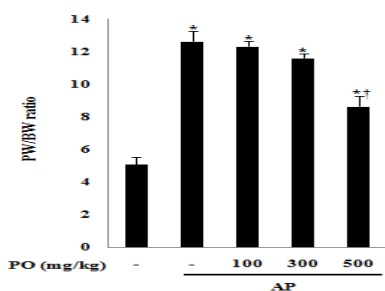


Fig. 1. Effects of *Portulaca oleracea* (PO) on the pancreatic weight/body weight ratio during cerulein-induced acute pancreatitis (AP). Mice pre-treated with PO (100, 300 or 500 mg/kg) were challenged with intraperitoneal injections of cerulein (50 µg/kg). Mice were killed 6 h after the last cerulein injection. PW/BW were treated as indicated in the experimental protocol. Data are represented as means ± SE for 6 mice for each group. The results were similar in 3 additional experiments. \*p < 0.05 vs. control group, #p < 0.05 vs. cerulein treatment alone.

2. 馬齒莧 추출물의 췌장 조직에 미치는 효과

급성 췌장염의 유발로 인한 췌장 조직의 손상도와 염증의 정도를 관찰하기 위해 馬齒莧 (100, 300, 500 mg/kg)을 1 시간 전 처리 한 후, cerulein을 6번 복강 투여하여 급성 췌장

염을 유발하였다. 마지막 주사 후 6시간 뒤 췌장을 분리하여 H&E 염색 방법으로 췌장의 조직학적 구조 및 염증 정도를 관찰하였다. 분석 결과, 정상군에서는 췌장의 전형적인 조직 구조를 나타냈다. 그러나 cerulein을 투여한 군에서는 조직 사이의 염증성 세포들의 침윤과 부종으로 인한 조직 사이의 간격이 증가됨을 관찰하였다. 그러나 馬齒莧 추출물을 전 처리한 군에서는 cerulein 투여한 군에 비해 농도 의존적으로 부종 및 염증을 감소함으로써 보호 효과를 보여주었다 (Fig. 2).

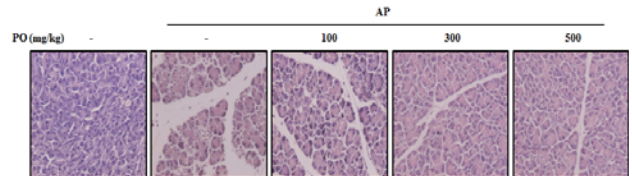


Fig. 2. Effects of PO on inflammatory events in the pancreas after pancreatitis. Representative H&E stained pancreas (A) sections of control mice and mice pretreated with PO (100, 300, or 500 mg/kg) 1 h before the cerulein (50 µg/kg)-mediated induction of acute pancreatitis. Mice were killed 6h after the last cerulein injection. The results were similar in 3 additional experiments. Original magnification (×400).

3. 馬齒莧 추출물의 MPO 활성에 미치는 효과

염증 유발 시 호중구의 유입이 증가하며, 호중구 침윤의 지표로 MPO를 사용한다. 본 실험에서는 호중구 침윤에 미치는 馬齒莧 추출물이 췌장에 미치는 영향을 조사하기 위해 馬齒莧 (100, 300, 500 mg/kg)을 1 시간 전 처리 한 후, cerulein을 6번 복강 투여하여 급성 췌장염을 유발하였다. 마지막 주사 후 6시간 뒤 췌장을 분리하여 MPO 활성을 측정하였다. 정상군에 비해 cerulein을 투여한 군에서 MPO 활성이 증가하였다. 그러나 馬齒莧을 전 처리한 군에서는 cerulein을 투여한 군에 비해 농도 의존적으로 MPO 활성이 감소하였다 (Fig. 3).

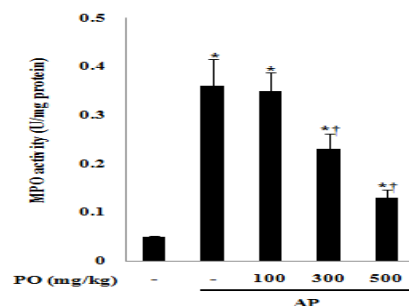


Fig. 3. Effects of PO on MPO activity during cerulein-induced AP. Mice pretreated with PO (100, 300 or 500 mg/kg) were challenged with intraperitoneal injections of cerulein (50 µg/kg). MPO activity was measured in pancreas 6 h after completion of cerulein injections. Details of methods are described in the experimental protocol. Data are expressed as U/mg of protein. Data are represented as means ± SE for 6 mice for each group. The results were similar in 3 additional experiments. \*p < 0.05 vs. control group, #p < 0.05 vs. cerulein treatment alone.

4. 馬齒莧 추출물의 폐 조직에 미치는 효과

급성 췌장염의 유발로 인한 폐 조직의 손상도와 염증의 정

도를 관찰하기 위해 馬齒莧 (100, 300, 500 mg/kg)을 1 시간 전 처리 한 후, cerulein을 6번 복강 투여하여 급성 췌장염을 유발하였다. 마지막 주사 후 6시간 뒤 폐를 분리하여 H&E 염색 방법으로 폐의 조직학적 구조 및 염증 정도를 관찰하였다. 분석 결과, 정상군에서는 폐의 전형적인 조직 구조를 나타냈다. 그러나 cerulein를 투여한 군에서는 조직 사이의 염증성 세포들의 침윤과 부종이 증가됨을 관찰하였다. 그러나 馬齒莧 추출물을 전 처리한 군에서는 cerulein 투여한 군에 비해 농도 의존적으로 부종 및 염증을 감소함으로써 보호 효과를 보여주었다 (Fig. 4).

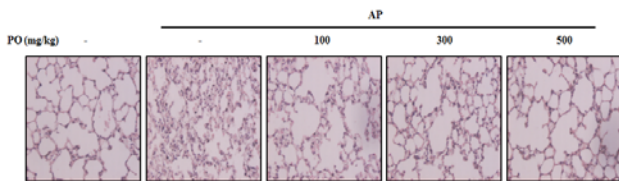


Fig. 4. Effects of PO on AP-associated lung injury. (A) Representative H&E-stained lung sections of control mice and mice pretreated with PO (100, 300, or 500 mg/kg) 1 h before the cerulein (50 µg/kg)-mediated induction of acute pancreatitis. Mice were killed 6h after the last cerulein injection. The results were similar in 3 additional experiments. Original magnification (×400).

## 5. 馬齒莧 추출물의 소화효소인 혈청 amylase, lipase 활성에 미치는 효과

혈청 amylase, lipase의 수치는 급성 췌장염에서 생화학적으로 수치로 이용되며, 임상적으로 가장 일반적으로 사용되어지는 지표이다. 따라서 본 실험에서는 馬齒莧 (100, 300, 500 mg/kg)을 1 시간 전 처리 한 후, cerulein을 6번 복강 투여하여 급성 췌장염을 유발하였다. 마지막 주사 후 6시간 뒤 amylase, lipase의 활성을 분석한 결과, 정상군에 비해 cerulein을 투여한 군에서 유의성 있게 증가하였다. 반면, 馬齒莧 추출물을 전 처리한 군에서는 amylase, lipase의 활성이 유의성 있게 억제 되었다(Fig. 5A and B).

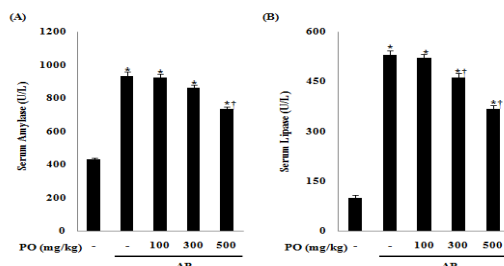


Fig. 5. Effects of PO on the production of digestive enzymes such as (A) serum amylase (B) serum lipase during cerulein-induced AP. Mice pretreated with PO (100, 300 or 500 mg/kg) were challenged with intraperitoneal injections of cerulein (50 µg/kg). Mice were killed 6 h after the last cerulein injection. Serum samples were harvested. The levels of enzymes such as levels of amylase, lipase were measured in serum. Groups were treated as indicated in the experimental protocol. Data are represented as means ± SE for 6 mice for each group. The results were similar in 3 additional experiments. \* $p < 0.05$  vs. control group, † $p < 0.05$  vs. cerulein treatment alone.

## 고찰

급성 췌장염은 다양한 원인에 의해 가벼운 양상부터 췌장에 괴사성 또는 출혈성 등의 심각한 임상경과를 동반한 급성 염증성 질환으로서 다양한 병리학적 양상을 보이고 있다<sup>16</sup>. 최근에는 급성 췌장염의 발생 기전이 췌장 선방세포의 손상 후 활성화된 췌장내로 대식세포가 유입되어 사이토카인을 분비하여 염증세포의 순환, 췌장 부종 및 괴사를 일으키는 것으로 급성 췌장염의 초기에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다<sup>17-19</sup>. 이 질환의 발생 원인에 대해서 비록 많은 연구들이 진행되었으나, 아직까지도 발병 기전을 규명하기까지는 여러 제한점과 확정된 바가 없는 실정이다. 급성 췌장염을 개선시키기 위한 치료법 또한 다양한 약리학적 치료를 위한 임상 시험이 진행되었지만 현재 유효한 치료법은 없는 실정이다.

한의학적으로는 급성췌장염에 대한 직접적인 언급은 기록되지 않았지만, 본 질환의 주요 증상인 통증과 유사성이 있다는 근거로 한의학적으로 “心痛, 胃脘痛, 結胸” 등으로 볼 수 있다. 이는 《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.” 는 기록을 통해 확인할 수 있다<sup>20,21</sup>. 이 질환의 주된 변증으로 肝鬱氣滯, 濕熱蘊結, 脾胃濕熱 등이 있으며 이는 疎肝理氣, 清熱解毒 등의 치료법으로 清瀉湯, 大柴胡湯合小升氣湯加減, 附子理中湯合隔下逐瘀湯加減 등의 처방들을 사용하고 있다<sup>10</sup>. 최근에는 蒲公英, 梔子, 甘松香 등의 췌장염에 효과적인 한약재 실험들이 이루어지고 있다<sup>22-24</sup>.

이와 같이 여러 한약재들의 뛰어난 효과를 바탕으로 본 연구자는 염증 억제에 효과적일 것으로 사료되는 清熱藥중에서 馬齒莧을 선별하였다. 馬齒莧은 清熱解毒과 涼血, 通淋에 效能이 있는 약물로서 오랫동안 熱毒瘡瘍, 崩漏下血, 濕熱瀉痢 등의 병을 치료하는 것으로 사용되고 있다<sup>25</sup>. 馬齒莧이 기재되어 있는 고대문헌을 살펴보면 《本草綱目》<sup>26</sup>에 “諸腫瘰癧目, 搗搗之. …… 治女人赤白下.”, 《本草備要》<sup>27</sup>에서는 “酸寒散血, 解毒, 祛風, 殺蟲, 治諸淋疝痢.” 기록되어 있고, 또한, 《東醫寶鑑》<sup>28</sup>에서도 병의 증상에 따른 치료법과 치료 처방들이 수록되어 있다. 최근에는 실험 연구를 통해 馬齒莧의 효능을 입증할 수 있는 논문들이 다수 보고되어지고 있는데, 그러한 연구 결과들에 의하면 항위궤양 작용<sup>29</sup>, 창상 치유<sup>30</sup>, 항염<sup>31</sup>, 항산화<sup>32</sup> 등에 효과가 있다고 보고되었다. 또한 馬齒莧의 유효성분 중의 하나인 alpha-linolenic acid는 항염효과가 탁월하다고 보고되어 있다<sup>33</sup>. 현재까지 馬齒莧에 관한 문헌들이나 여러 생리활성효과들을 분석한 연구들이 보고되었으나 馬齒莧의 급성 췌장염 보호 효과에 대해서는 아직 알려져 있지 않았다. 따라서 본 연구에서는 馬齒莧 추출물을 cerulein으로 유도된 급성 췌장염 모델을 이용하여 췌장염 보호 효과를 관찰하고자 연구를 진행하였다.

본 연구에서 급성 췌장염을 유도하는 물질로 사용된 cerulein은 cholecystokinin (CCK)의 유사물질로서 cerulein을 이용한 마우스 급성 췌장염 모델은 가장 널리 사용되는 실험동물 모델이다<sup>34-35</sup>. Cerulein을 이용하여 유도한 급성 췌장염 모델은 CCK와 CCK receptor의 반응을 통하여, 췌장 선방 세포내 소화효소 분비 자극 및 사이토카인 분비를 유도하여 자가 소화 및 췌장염을 유발하는 것으로 알려져 있다<sup>36</sup>.

이는 병리조직학적 소견에 대한 재현성이 뛰어날 뿐만 아니라 췌장염과의 연관성이 제시되어 병리학적 현상 등을 연구하는 것에 적합하다고 알려져 있다<sup>37)</sup>. 이에 본 연구에서는 잘 정립된 모델인 cerulein으로 유도한 마우스 급성 췌장염 모델을 이용하여 馬齒莧을 복강 내 1시간 전 처리 한 후 cerulein을 1시간 주기로 6번 투여하여 급성 췌장염을 유발하여 연구를 진행하였다.

Cerulein으로 유도된 급성 췌장염에서 몸무게에 대한 췌장의 비율은 높아지는 것으로 알려져 있다<sup>38)</sup>. 본 연구에서 馬齒莧 추출물은 급성 췌장염 유발 시 몸무게에 대한 췌장 비율을 감소시켜 馬齒莧 추출물이 급성 췌장염시 발생하는 췌장의 부종을 억제하는 것으로 사료된다.

급성 췌장염이 유발되면 췌장 조직에 대표적으로 염증, 부종, 괴사, 공포화가 나타나는 특징이 있다<sup>39)</sup>. 본 연구에서 馬齒莧 추출물이 췌장 조직의 손상도에 미치는 영향을 관찰하였다. Cerulein의 유도로 인해 췌장의 손상이 일어났으며, 이는 馬齒莧 추출물을 투여하자 췌장 조직의 염증 및 부종 등 손상에 있어서 유의성 있게 억제하는 효과가 있었다. 이는 馬齒莧 추출물이 췌장염 유발에 있어서 췌장 조직 손상에 대한 보호 효과가 있음을 의미한다.

호중구는 염증시 손상된 조직 부위에 유입하게 된다<sup>40)</sup>. 염증의 진행을 파악하기 위해 호중구의 침윤은 염증 지표로서 사용될 수 있다. 본 연구에서는 췌장의 MPO 활성을 측정하여 호중구 침윤 정도를 조사하였다. 췌장의 호중구가 증가하는 것을 馬齒莧 추출물 투여군에서 모두 감소시키는 것을 알 수 있었다.

급성 췌장염의 경우 다양한 합병증을 동반하게 되는데 특히 급성호흡부전이나 급성 폐기능 부전 등 폐와 관련된 병변이 15~55%를 차지하는 것으로 알려져 있다<sup>41)</sup>. 이러한 췌장염에 동반된 폐 병변은 초기에 폐의 미세혈관에 호중구가 침착되고 폐포 내피세포가 손상을 받아 혈관 투과성이 증가되어 부종이 발생하는 것으로 알려져 있다<sup>42)</sup>. 그러므로 본 연구에서 췌장과 더불어 폐 조직에서도 조직학적 관찰을 통해 폐의 손상을 확인하였다. 급성 췌장염을 유발한 군에서 폐포 내 모세혈관의 손상, 부종, 염증성 세포 침윤을 관찰하였다. 그러나 馬齒莧 추출물을 투여한 군에서는 이러한 폐 조직의 손상을 억제하는 효과를 보여주었다. 이는 馬齒莧 추출물 투여군이 췌장염 유발 시 폐 조직 손상에 대한 보호 효과가 있는 것임을 의미한다.

소화효소인 혈청 amylase와 lipase는 급성 췌장염이 발생할 경우 효소분비가 증가하는데<sup>43,44)</sup> 본 연구를 통해 馬齒莧 추출물을 투여한 군에서 cerulein을 투여한 군에 비해 유의성 있게 감소됨을 확인할 수 있었다. 이는 馬齒莧 추출물이 소화효소 과분비 억제에 대한 유의성 있는 보호 효과가 있는 것으로 사료된다.

이상의 결과를 종합하여 볼 때, 馬齒莧 추출물은 cerulein으로 유도된 급성 췌장염에서 췌장 및 췌장염과 관련된 폐 손상을 억제하였으며, 소화효소 분비 억제 및 호중구 침윤 억제함으로써 염증 억제에 효과적인 약물임을 확인할 수 있었다. 이는 급성 췌장염의 예방 및 치료제 개발에 있어 응용 가능성이 있는 약물로 사료된다.

## 결론

본 실험은 급성 췌장염에 대한 馬齒莧 추출물의 보호효과를 알아보기 위하여 cerulein으로 유도된 급성 췌장염 모델에서 조직학적 관찰, 췌장의 중량 비율, 혈청의 amylase와 lipase 농도, 호중구 침윤을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 馬齒莧 추출물 투여군은 대조군에 비해 몸무게에 대한 췌장중량의 비율이 유의성 있게 억제하였다.
2. 馬齒莧 추출물 투여군은 대조군에 비해 췌장과 폐조직의 조직학적 손상을 유의성 있게 억제 하였다.
3. 馬齒莧 추출물 투여군은 대조군에 비해 췌장의 호중구 침윤에 대해 농도 의존적으로 억제 하였다.
4. 馬齒莧 추출물 투여군은 대조군에 비해 혈청 amylase, lipase의 활성을 억제하였다.

이와 같은 결과로 보아 馬齒莧 추출물은 급성 췌장염에 있어서 췌장 및 폐 조직에 보호 효과가 있으며 소화효소 분비 억제 효과, 호중구 침윤을 억제하는 효과가 유의함을 확인할 수 있었다. 이상으로 馬齒莧은 清熱解毒의 효능으로 임상에서 급성 췌장염의 예방 및 치료제로 응용할 수 있다고 사료된다.

## 감사의 글

이 논문은 2012년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임 (No. NRF-2012R1A1A2040906, NRF-2012R1A5A2A35671257)

## References

1. Kingsnorth A, O'Reilly D. Acute pancreatitis. Br Med J. 2006 ; 332 : 1072-6.
2. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. N Engl J Med. 1994 ; 330 : 1198-210.
3. Beger HG, Rau B, Isenmann R. Natural history of necrotizing pancreatitis. Pancreatology. 2003 ; 3(2) : 93-101.
4. Yoon YK, Ji JH, Mun BS. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. Korean J Gastroenterol. 2008 ; 51 : 309-13.
5. Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis. World J Gastroenterol. 2009 ; 15 : 1427-30.
6. Baron TH, Morgan DE. Acute necrotizing pancreatitis. N Engl J Med. 1999 ; 340 : 1412-7.
7. Ho HS, Frey CF. Gastrointestinal and pancreatic complications associated with severe pancreatitis.

- Arch Surg. 1995 ; 130 : 817–22.
8. Kota SK, Kota SK, Jammula S, Krishna SV, Modi KD. Hypertriglyceridemia-induced recurrent acute pancreatitis: A case-based review. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 ; 16 : 141–3.
  9. Kimura W, Mossner J. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats. *Int J Pancreatol.* 1996 ; 20 : 177–84.
  10. 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 : 266S–73S.
  11. Barter PJ, Rye KA. Cardioprotective properties of fibrates: which fibrate, which patients, what mechanism? *Circulation.* 2006 ; 113 : 1553–5.
  12. Carlson LA. Nicotinic acid: The broad-spectrum lipid drug. A 50 th anniversary review. *J Intern Med.* 2005 ; 258 : 94–114.
  13. Sood A, Arora R. Mechanisms of flushing due to niacin and abolition of these effects. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2009 ; 11 : 685–9.
  14. Carlson LA. Niaspan, the prolonged release preparation of nicotinic acid (niacin), the broad-spectrum lipid drug. *Int J Clin Pract.* 2004 ; 58 : 706–13.
  15. Covington MB. Omega-3-Fatty Acids. *Am Fam Physician.* 2004 ; 70 : 133–40.
  16. 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.
  17. 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 : 501–26.
  18. Bhatia M. Novel therapeutic targets for acute pancreatitis and associated multiple organ dysfunction syndrome. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2002 ; 1(4) : 343–51.
  19. Monga A, Arora A, Makkar RP, Gupta AK. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis—treatment with heparin and insulin. *Indian J Gastroenterol.* 2003 ; 22 : 102–3.
  20. Piolot A, Nadler F, Cavallero E, Coquard JL, Jacotot B. Prevention of recurrent acute pancreatitis in patients with severe hypertriglyceridemia: Value of regular plasmapheresis. *Pancreas.* 1996 ; 13 : 96–9.
  21. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: Diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology.* 2001 ; 120 : 682–707.
  22. Fernández-del Castillo C, Harringer W, Warshaw AL, Vlahakes GJ, Koski G, Zaslavsky AM, Rattner DW. Risk factors for pancreatic cellular injury after cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med.* 1991 ; 325 : 382–87.
  23. Tadeo Ruiz G, Ais Conde G, Vázquez Santos P, Manzanares JJ. Pancreatitis caused by hypercalcemia of malignant origin. *Rev Esp Enferm Dig.* 1996 ; 88 : 640–2.
  24. Bae GS. The effects of *Nardostachys jatamansi* against choline deficient ethionine supplement diet-induced severe acute pancreatitis. Graduate School of Wonkang University. 2011.
  25. Waele BD, Smits J, Willems G. Recurrent pancreatitis secondary to hypercalcemia following vitamin D poisoning. *Pancreas.* 1989 ; 4 : 378–80.
  26. Gaur S. Sarcoidosis manifested as hypercalcemic pancreatitis. *South Med J.* 2001 ; 94 : 939–40.
  27. Davies M, Klimiuk PS, Adams PH, Lumb GA, Large DM, Anderson DC. Familial hypocalciuric hypercalcemia and acute pancreatitis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981 ; 282 : 1023–5.
  28. Stemp LI. Pancreatic injury after cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med.* 1992 ; 326 : 572–4.
  29. Karimi G, Hosseinzadeh H, Ettehad N. Evaluation of the gastric antiulcerogenic effects of *Portulaca oleracea* L. extracts in mice. *Phytother Res.* 2004 ; 18(6) : 484–7.
  30. Rashed AN, Afifi FU, Disi AM. Simple evaluation of the wound healing activity of a crude extract of *Portulaca oleracea* L. (growing in Jordan) in *Mus musculus* JVI-1. *J Ethnopharmacol.* 2003 ; 88 : 131–6.
  31. Kim CH. The inhibitory effects of *Portulaca oleracea* L. on HCl-ethanol induced gastritis in rats. *Kor J Herbology.* 2009 ; 24 : 41–7.
  32. Lim YY, Quaha EPL. Antioxidant properties of different cultivars of *Portulaca oleracea*. *Food Chem.* 2007 ; 103 : 734–40.
  33. Hassan A, Ibrahim A, Mbodji K, Coëffier M, Ziegler F, Bounoure F, Chardigny JM, Skiba M, Savoye G, Déchelotte P, Marion-Letellier R. An  $\alpha$ -linolenic acid-rich formula reduces oxidative stress and inflammation by regulating NF- $\kappa$ B in rats with TNBS-induced colitis. *J Nutr.* 2010 ; 140(10) : 1714–21.
  34. Kim TH, Bae GS, Oh HJ, Kim MS, Park KC, Koo BS, Kim BJ, Yang YS, Park DE, Lee JH, Seo SW, Shin YK, Yun KJ, Sohn DH, Kim HJ, So HS, Park RK, Song HJ, Park SJ. 2',4',6'-Tris(methoxymethoxy) chalcone (TMMC) attenuates the severity of cerulein-induced acute pancreatitis and associated lung injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011 ; 301(4)

- : 694-706.
35. 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.
  36. Cope O, Culver PJ, Mixter CG Jr, Nardi GL. Pancreatitis, a diagnostic clue to hyperparathyroidism. *Ann Surg*. 1957 ; 145 : 857-63.
  37. Thomson JC, Render HR, Ramus NI, Villar HV, Rayford PL. Cholecystokinin metabolism in man and dogs. *Ann Surg*. 1975 ; 182 : 496-504.
  38. Panteghini M, Pagani F, Bonora R. Clinical and analytical evaluation of a continuous enzymatic method for measuring pancreatic lipase activity. *Clin Chem*. 1993 ; 39(2) : 304-8.
  39. Granger J, Remick D. Acute pancreatitis : models, markers, and mediators. *Shock*. 2005 ; 24(1) : 45-51.
  40. 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
  41. Interiano B, Stuard ID, Hyde RW. Acute respiratory distress syndrome in pancreatitis. *Ann Int Med*. 1972 ; 77 : 923-6.
  42. Guice KS, Oldham KT, Johnson KJ, Kunkel RG, Morganroth ML, Ward PA. Pancreatitis-induced acute lung injury, an ARDS model. *Ann Surg*. 1988 ; 208(1) : 71-7.
  43. Jung WS, Chae YS, Kim DY, Seo SW, Park HJ, Bae GS, Kim TH, Oh HJ, Yun KJ, Park RK, Kim JS, Kim EC, Hwang SY, Park SJ, Song HJ. *Gardenia jasminoides* protects against cerulein-induced acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2008 ; 14(40) : 6188-94.
  44. Heath DI, Cruickshank A, Gudgeon AM, Jehanli A, Shenkin A, Imrie CW. The relationship between pancreatic enzyme release and activation and the acute-phase protein response in patients with acute pancreatitis. *Pancreas*. 1995 ; 10(4) : 347-53.