

土茯苓 물 추출물의 급성 췌장염 보호 효과

김명진^{1,2#}, 박성주^{1,2*}

1 : 원광대학교 한의과대학 본초학교실, 2 : 원광대학교 한방심신증후군연구센터

Protective effects of Smilacis Glabrae Rhizoma on acute pancreatitis

Myoung-Jin Kim^{1,2#}, Sung-Joo Park^{1,2,*}

1 : Department of Herbology, School of Oriental Medicine, Wonkwang University
2 : Hanbang Cardiorenal Syndrome Research Center, Wonkwang University

ABSTRACT

Objectives : Smilacis Glabrae Rhizoma (SGR) has been used in traditional medicine for treating diseases related to inflammation and cancer. However, the protective effect of SGR has not been reported in the study of acute pancreatitis (AP). Therefore, this study was performed to evaluate the protective effects of SGR water extract on cerulein-induced AP.

Methods : AP was induced by intraperitoneal injection of supramaximal concentrations of stable cholecystokinin analogue cerulein (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 6 times at intervals of one hour in mice. SGR water extract (0.01, 0.05, or 0.1 g/kg) was administrated intraperitoneally 1 h prior to the first injection of cerulein. The mice were sacrificed at 6 h after the final injection of cerulein. Pancreas and lung were rapidly removed for histochemical examination and myeloperoxidase (MPO) assay. In addition, polymerase chain reaction (PCR) was performed to examine mRNA levels of proinflammatory cytokines such as interleukin(IL)-6, IL-1 β and Tumor necrosis factor(TNF)- α .

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

Conclusion : Our results revealed that pre-treatment of SGR water extract reduces the severity of cerulein-induced AP. Therefore, this study suggest that SGR could be used as a drug or agent to prevent AP.

Key words : Acute pancreatitis, Cerulein, Cytokines, Pancreas, Smilacis Glabrae Rhizoma

I. 서 론

급성 췌장염은 췌장에서 일어나는 급성 염증성 질환으로 상복부의 극심한 통증 및 구토, 오심, 발열 등의 증상을 수반하는 질환이며^{1,2)} 발병률은 100만 명 중 약 300명 정도이다^{3,4)}. 급성췌장염환자의 약 80% 정도는 가벼운 증상을 나타내어 합병증 없이 자가 치유되지만, 약 20% 정도는 염증반응이 췌장

에만 국한되지 않아 패혈증, 폐 기능 손상, 순환장애 등 다발성 장기 부전에 의한 중증 합병증이 발생하여 사망률이 약 10~15%정도 일어난다^{5,6)}. 췌장염의 발병원인으로는 음주, 담석, 고지혈증, 약물 등 다양한 원인이 보고되어 있는데, 그 중 음주 및 담도 질환이 약 70~80%로 대부분의 원인을 차지하고 있다⁷⁻⁹⁾. 하지만 급성 췌장염의 발병 원인 및 기전은 확실하지 않으며, 현재 기본적인 치료만 이루어지고 있는 상황이다¹⁰⁾.

*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 : Myoung-Jin Kim, Department of Herbology, School of Oriental medicines, Wonkwang University, Iksandaero 460, Iksan, Jeonbuk 54538, South Korea.

· Tel : +82-63-850-6837 · E-mail : widebody@naver.com

· Received : 10 February 2018 · Revised : 28 February 2018 · Accepted : 15 March 2018

급성췌장염의 일반적인 치료는 정맥 내 수액 공급, 항생제와 진통제 투여 등이 행해지고 있으며, 심할 경우에는 수술을 통해서 괴사 된 조직을 제거하는 방법을 사용하고 있으나 현재 시행되고 있는 치료방법들에 비해 명확하게 입증된 효과가 있는 치료방법은 밝혀져 있지 않다¹¹⁾.

가장 많이 사용되는 설치류의 급성췌장염 연구모델은 Cholecystokinin (CCK) 유사물질인 Cerulein을 이용하여 췌장 선방세포에서 소화효소를 분비, 염증성 사이토카인 등의 분비를 촉진함으로써 유발한다. 이러한 모델은 사람의 췌장염과 비교하였을 때 소화효소를 분비하는 외분비 기능과 호르몬을 분비하는 내분비기능 등 병리학적 소견 상으로 매우 비슷하기 때문에 연구에 적합한 모델로 널리 사용되고 있다¹²⁾.

土茯苓(Smilacis Glabrae Rhizoma)은 백합과에 속하는 덩굴성 낙엽관목으로 청미래 덩굴의 근경을 가리키는 생약을 말하며, 한국과 중국 그리고 일본 등 아시아 지역에 다양하게 분포하고 있다¹³⁾. 土茯苓은 性味는 平, 無毒하고 甘하며, 淡經에 작용하고, 健脾胃, 强筋骨, 利關節 하는 효능이 있다고 기록되어 있으며, 실제로 한방과 민간요법에서는 土茯苓이 이뇨, 매독성 피부질환, 임질, 만성 피부질환의 치료 약물로 사용되고 있다¹⁴⁾. 또한, 몸속에 축적되는 각종 중금속이나 수은 등을 해독하는 것 외에도 관절염, 창독, 중기, 만성피부염, 간경화증, 신경통, 생리불순 등에도 효과가 있다고 밝혀져 있다^{15,16)}. 이외에도 항염증¹⁷⁾, 항산화¹⁸⁾ 작용 그리고 위암, 간암, 식도암 등 다양한 항암효과가 보고되어 있다^{19,20)}. 이와 같이 土茯苓에 대한 효과를 확인할 수 있는 다양한 연구들이 이루어지고 있지만 급성 췌장염에 대한 연구 및 보고는 되어있지 않다. 다양한 선행연구들을 통해 유추해 보았을 때 土茯苓이 급성 췌장염의 증상을 치료하는 데에 효과가 있을 것으로 사료되어 본 실험에 사용하게 되었다.

이에 본 연구에서는 Cerulein으로 유도한 생쥐의 급성 췌장염 모델에서 土茯苓 물 추출물을 전 처리 한 후 급성 췌장염에서의 보호 효과를 확인하였다. 이에 따라 급성췌장염 유발에 따른 생쥐 몸무게에 대한 췌장무게의 비율, 췌장과 폐의 조직학적 손상, 호중구 침윤 및 염증성 사이토카인을 관찰하였고 土茯苓 물 추출물을 전 처리함으로써 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1. 재료

1) 약재

본 실험에 사용한 土茯苓 (원산지 : 중국) 은 광명당제약 (울산, 한국)에서 구입하여 원광대학교 본초학교실에서 정선한 후 사용하였다. 土茯苓 물 추출물은 물 1 L에 土茯苓 100g을 넣고 2시간 30분 동안 전탕한 액을 여과한 후 동결 건조하여 3차 증류수에 녹여서 필터한 후 사용하였다. 동결 건조시킨 후 최종 얻은 가루는 12.58g으로 수율은 12.58%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 원광대학교에서 정해놓은 동물 관리 규정에 따라 수행되었다. 본 실험에 사용한 C57BL/6 mouse (체중 15-20g, female)는 오리엔트 바이오 (성남, 경기도, 대한민국)에서 구입하였다. 실험동물은 원광대학교 한의과대학 동물 사육실에서 일정한 조건 (온도: 21 ± 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 후, 土茯苓 물 추출물 (0.01, 0.05, 0.1 g/kg)은 첫 번째 cerulein을 주사하기 1시간 전 복강 주사하였다. Cerulein (50 µg/kg)은 1시간 주기로 총 6번 복강 주사하여 급성췌장염을 유발하였다. 대조군은 생리식염수를 복강 주사하였다. Cerulein을 마지막으로 주사 한 후 6시간 뒤에 회복하여 췌장과 폐를 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.

4) Myeloperoxidase (MPO) assay

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

5) RNA 추출

세포를 획득한 후, Easy Blue (intron biotechnology, USA) 용액을 1 ml 넣어서 세포를 용해시킨 후 100 μ l의 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 건조시켰다. 그리고 침전물에 DEPC 처리한 증류수를 100 μ l씩 넣어 RNA를 용해시키고 정량하였다.

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

mRNA의 발현을 정량적으로 표현하기 위해 정량 증합 효소 반응을 측정하였다. 합성된 cDNA 1 μ l, Real time PCR master mix 4 μ l (ABI), primer 및 probe를 넣고 PCR 조건으로 반응시켰다. PCR 조건은 92 $^{\circ}$ C에서 30초, 58 $^{\circ}$ C에서 45초, 그 후에 72 $^{\circ}$ C에서 30초를 35 cycle로 하였다. 정량 증합 효소반응에 쓰인 custom taqman probe (Cat.#4331182) 및 TaqMan master mix는 ABI (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. 土茯苓 추출물이 췌장 중량/체중 비율 (PW/BW) 변화에 미치는 효과

급성 췌장염을 유발하게 되면 일반적으로 생쥐의 체중은 감소하고 췌장의 무게는 부종으로 인해 증가하게 되기 때문에 PW/BW 비율은 췌장염의 염증을 파악할 수 있는 중요한 지표가 된다. 본 실험에서는 土茯苓 물 추출물 (0.01, 0.05, 0.1 g/kg)을 1 시간 전 처리 한 후, cerulein을 6번 복강 투여하여 급성 췌장염을 유발하였다. 마지막 주사 후 6시간 뒤 PW/BW 비율 변화를 측정하였다. 그 결과 정상군에 비해 cerulein을 투여한 군에서 PW/BW 비율이 증가하였으나 土茯苓 물 추출물을 전 처리한 결과 PW/BW 비율이 감소하였다 (Fig. 1).

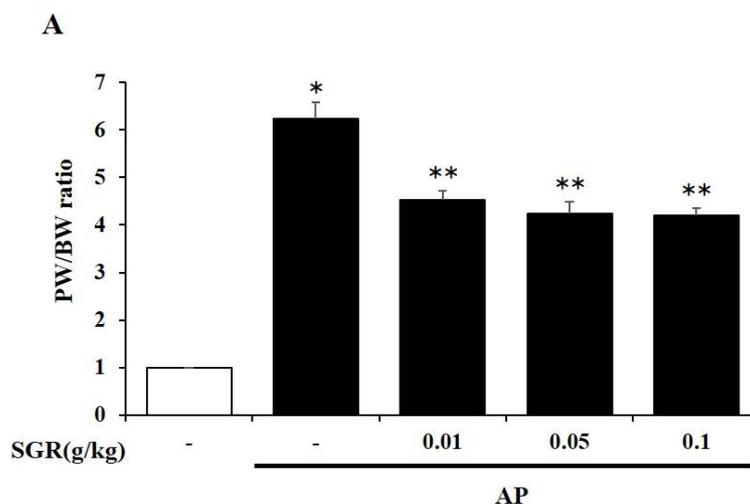


Fig. 1. Effects of SGR water extract on pancreatic weight/body weight ratio during cerulein-induced acute pancreatitis. Mice were pre-treated with SGR water extract (0.01, 0.05, or 0.1 g/kg) 1 h before the first cerulein (50 μ g/kg) injection. Data show the mean \pm S.E. for 3 mice for each group. The results were similar in 3 additional experiments. Indicates **P* < 0.05 vs saline-treated control group, indicates ***P* < 0.05 vs cerulein treatment alone.

2. 土茯苓 물 추출물이 췌장 조직에 미치는 효과

급성 췌장염의 유발로 인한 췌장 조직의 손상도와 염증의 정도를 관찰하기 위해 土茯苓 물 추출물 (0.01, 0.02, 0.1 g/kg)을 1시간 전 처리 한 후, cerulein을 6번 복강 투여하여 급성 췌장염을 유발하였다. Cerulein 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 관찰할 수 있었지만, cerulein을 투여한 군에서는 조직 사이에 염증성 세포들의 침윤과 부종으로 인한 조직 사이의 간격이 증가됨을 관찰할 수 있었다. 그러나 土茯苓 물 추출물을 전 처리한 군에서 부종 및 염증이 감소함으로써 보호 효과를 보여주었다 (Fig. 2).

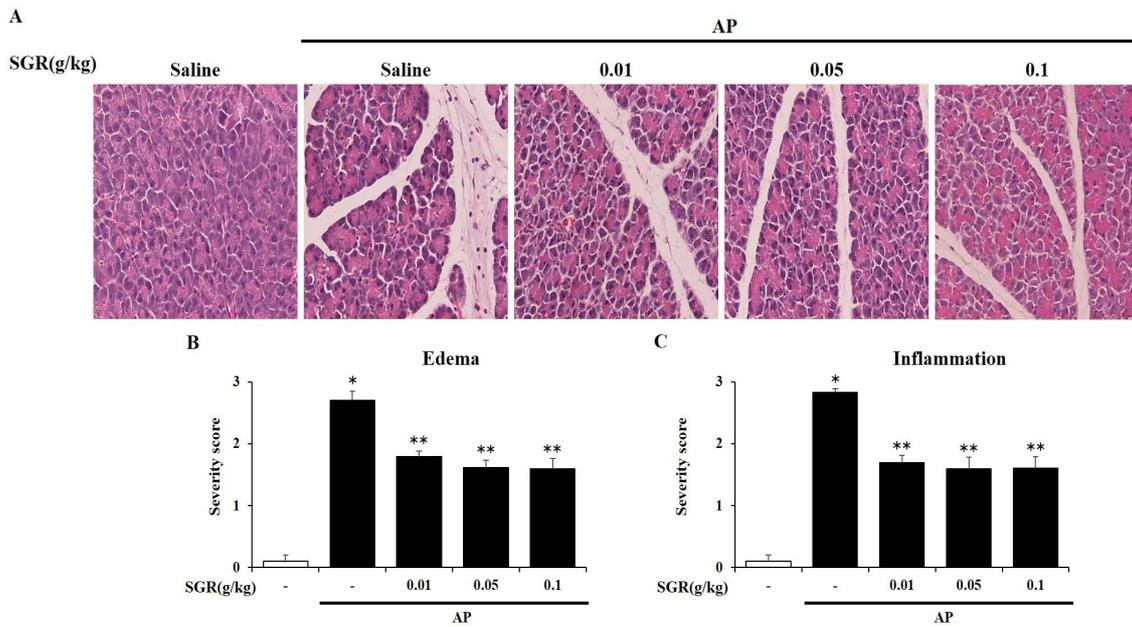


Fig. 2. Effects of SGR water extract on pancreas histology during cerulein-induced acute pancreatitis. (A) 200x magnification of representative hematoxylin and eosin (H&E)-stained sections of pancreas in saline-treated mice, given cerulein, and given SGR water extract (0.01, 0.05, or 0.1 g/kg) 1 h before the first cerulein (50 µg/kg) injections. Histological sections of the pancreas were scored from 0 (normal) to 3 (severe) for (B) edema and (C) inflammation. The results were similar in 3 additional experiments. The results were similar in 3 additional experiments. Indicates **P* < 0.05 vs saline-treated control group, indicates ***P* < 0.05 vs cerulein treatment alone.

3. 토복령 추출물이 폐 조직에 미치는 효과

급성 췌장염의 유발로 인한 폐 조직의 손상도와 염증의 정도를 관찰하기 위해 土茯苓 (0.01, 0.05, 0.1 g/kg)을 1 시간 전 처리 한 후, cerulein을 6번 복강 투여하여 급성 췌장염을 유발하였다. 마지막 주사 후 6시간 뒤 폐를 분리하여 H&E 염

색 방법으로 폐의 조직학적 구조 및 염증 정도를 관찰하였다. 분석 결과 cerulein를 투여한 군에서는 조직 사이에서 부종과 염증성 세포들의 침윤이 증가되어 있었다. 그러나 土茯苓 물 추출물을 전 처리한 군에서는 부종 및 염증성 세포들의 침윤이 감소됨으로써 보호 효과를 보여주었다 (Fig. 3).

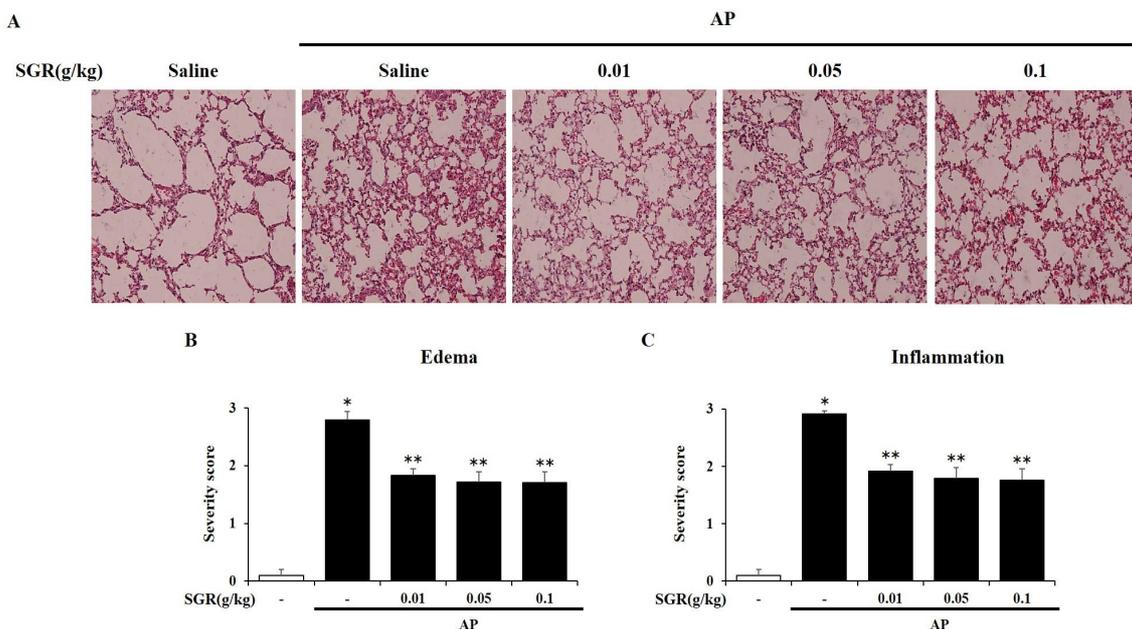


Fig. 3. Effects of SGR water extract on AP-associated lung injury during cerulein-induced acute pancreatitis. Mice were pre-treated with SGR (0.01, 0.05, or 0.1 g/kg) 1 h before the first cerulein (50 µg/kg) injection. (A) 200x magnification of representative hematoxylin and eosin (H&E)-stained sections of lung in saline-treated mice. Histological sections of the lung were scored from 0 (normal) to 3 (severe) for (B) edema and (C) inflammation. The results were similar in 3 additional experiments. The results were similar in 3 additional experiments. Indicates **P* < 0.05 vs saline-treated control group, indicates ***P* < 0.05 vs cerulein treatment alone.

4. 土茯苓 추출물이 MPO 활성에 미치는 효과

염증이 유발되면 호중구의 유입이 증가하게 되는데, 호중구에서 발현하는 효소인 MPO를 측정함으로써 호중구의 침윤 정도를 확인할 수 있다. 본 실험에서는 土茯苓 물 추출물이 급성췌장염시 췌장과 폐의 호중구 유입에 미치는 영향을 조사하기 위해 土茯苓 (0.01, 0.05, 0.1 g/kg)을 1 시간 전 처리 한

후, cerulein을 6번 복강 투여하여 급성 췌장염을 유발하였다. 마지막 주사 후 6시간 뒤 췌장과 폐를 분리하여 MPO 활성을 측정하였다. 분석 결과 정상군에 비해 cerulein을 투여한 군에서 MPO 활성이 증가하였다. 그러나 土茯苓 물 추출물을 전 처리한 군에서 MPO 활성이 감소하였다 (Fig. 4).

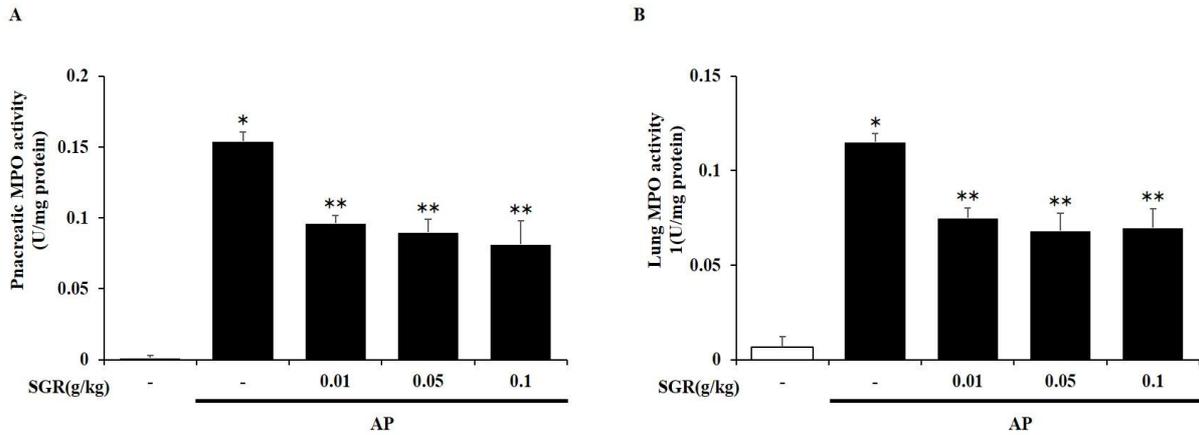


Fig. 4. Effects of SGR water extract on MPO activity during cerulein-induced acute pancreatitis. Mice were pre-treated with SGR water extract (0.01, 0.05, or 0.1 g/kg) 1 h before the first cerulein (50 μ g/kg) injection. MPO activity in the (A) pancreas and (B) lung were measured in 6 h after completion of cerulein injections. Data show the mean \pm S.E. for 3 mice for each group. The results were similar in 3 additional experiments. Indicates * $P < 0.05$ vs saline-treated control group, indicates ** $P < 0.05$ vs cerulein treatment alone.

5. 土茯苓 추출물이 염증성 사이토카인 생산에 미치는 효과

급성췌장염이 유발되면 염증성 사이토카인이 증가되는데 이는 염증반응을 일으키는데 있어 주요 매개체로서 작용한다. 본 실험에서는 土茯苓 물 추출물이 염증성 사이토카인에 미치는 영향을 조사하기 위해 土茯苓 물 추출물 (0.01, 0.05, 0.1 g/kg)

을 1 시간 전 처리 한 후, cerulein을 6번 복강 투여하여 급성 췌장염을 유발하였다. 마지막 주사 후 6시간 뒤 췌장을 분리하여 분석한 결과 정상군에 비해 cerulein을 투여한 군에서 IL-6, IL-1 β , TNF- α 가 유의성 있게 증가하였다. 土茯苓 물 추출물을 전 처리한 군에서 IL-6는 감소하였지만 IL-1 β , TNF- α 는 감소하지 않았다 (Fig. 5).

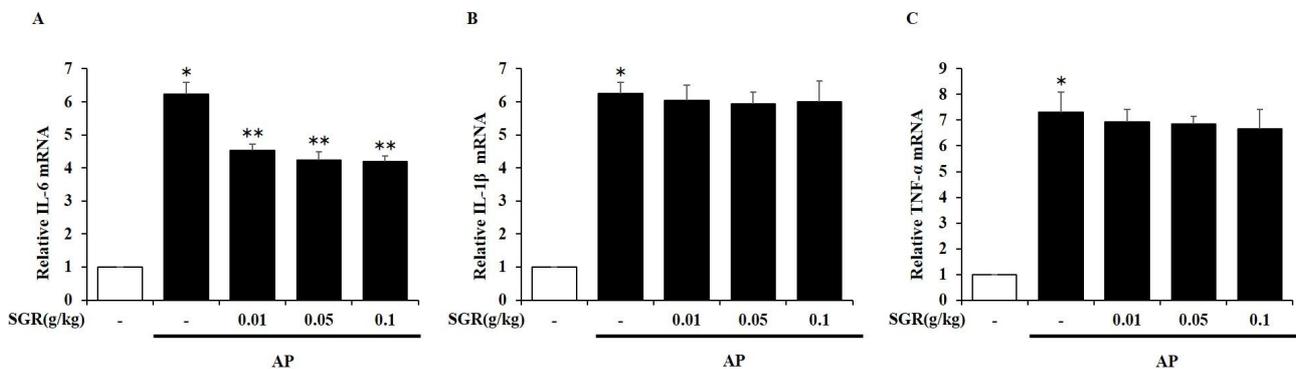


Fig. 5. Effects of SGR on the cytokine production during cerulein-induced acute pancreatitis. Mice were pre-treated with SGR water extract (0.01, 0.05, or 0.1 g/kg) 1 h before the first cerulein (50 μ g/kg) injection. The levels of (A) IL-6, (B) IL-1 β , and (C) TNF- α in pancreatic mRNA were measured 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. Indicates * $P < 0.05$ vs saline-treated control group, indicates ** $P < 0.05$ vs cerulein treatment alone.

IV. 고 찰

급성 췌장염은 다양한 병인들이 있으며 가벼운 증상부터 괴사와 출혈로 인한 심각한 증상을 동반하는 급성 염증성 질환

으로 다양한 병리학적 증상을 보인다²¹⁾. 급성췌장염의 발병은 췌장의 선방세포의 손상, 췌장의 부종 및 괴사, 호중구의 침윤, 인터루킨과 같은 염증성 사이토카인이 증가하는 증후를 보인다²²⁻²⁴⁾. 현재 급성췌장염에 대한 많은 연구가 진행되고 있으나

정확한 발병기전 및 치료방법은 규명되지 않고 있다²⁵⁾. 따라서 급성췌장염의 치료제 개발이 필요한 실정이다. 한의학에서의 급성 췌장염에 대한 구체적인 기록은 되어있지 않으나, 환자의 증상이나 변증의 유사한 근거로 비교해 보았을 때心痛, 脾心痛, 胃脘痛, 結胸, 脇腹痛 등이 급성 췌장염과 비슷한 증상이라고 판단할 수 있다²⁶⁾.

선행 실험 연구를 보게 되면 土茯苓의 효능을 입증한 다수의 논문들이 보고되고 있음을 알 수 있다. 연구 결과들에 의하면 土茯苓이 항염증¹⁷⁾, 항산화¹⁸⁾, 항암²⁷⁾, 항균²⁸⁾, 통풍²⁹⁾ 등에 효과가 있다고 보고되었다. 이렇듯 현재까지 土茯苓에 관련된 다양한 문헌과 연구들이 보고되어있으나 土茯苓의 급성 췌장염 보호 효과에 대해서는 아직 알려지지 않았다. 따라서 본 연구에서는 土茯苓 물 추출물을 cerulein으로 유도된 급성 췌장염 모델에 이용하여 췌장염의 보호효과를 확인하기 위한 연구를 진행하였다. 土茯苓의 농도 설정 근거는 선행 논문을 바탕으로 진행하였다²⁹⁾.

급성 췌장염이 발병하게 되면 췌장 내에 부종이 발생하게 되며 이로 인해 체중에 대한 췌장 중량 비율이 증가하게 되고, 급성 췌장염이 유발되면 췌장 조직에 염증, 부종, 괴사 및 공포화가 발생하여 췌장의 손상을 초래하게 된다^{30,31)}. 또한 급성 췌장염 유발 시 췌장에 호중구 유입이 증가하게 되는데 이때 호중구의 유입정도는 MPO 수치로 측정할 수 있다. 호중구는 염증 반응이 일어난 부위에서 가장 먼저 반응하는 염증세포이다³²⁾. 본 연구에서 土茯苓 물 추출물은 급성 췌장염 유발 시 증가하는 체중에 대한 췌장 중량 비율을 감소 및 췌장 조직 손상의 보호 효과가 있음을 보여주었다. 또한 土茯苓 물 추출물은 급성 췌장염 유발 시 증가한 췌장의 MPO 수치를 감소시켰으며 이는 土茯苓 물 추출물이 호중구 유입감소를 통해 췌장의 염증 반응 및 손상을 억제하였음을 의미한다.

급성 췌장염이 발병하게 되면 다양한 합병증을 동반하는데, 특히 폐와 관련된 급성 호흡부전이나 급성 폐기능 부전이 동반한다고 알려져 있다³³⁾. 이러한 췌장염과 관련된 폐 병변은 초기에 호중구가 유입되고 내피세포가 손상을 받아 혈관 투과성이 증가됨으로써 부종이 증가하는 것으로 알려져 있다³⁴⁾. 본 연구에서 급성췌장염을 유발 후 췌장과 더불어 폐 조직에서도 조직학적 변화와 호중구의 침윤을 확인하였다. 급성췌장염을 유발하였을 때 폐 세포의 손상, 부종, 염증성 세포의 침윤이 증가하는 것을 관찰하였다. 그러나 土茯苓 물 추출물을 투여한 군에서 폐 조직의 손상이 억제되는 것을 확인할 수 있었으며, 또한 호중구의 침윤도 억제되는 것을 확인할 수 있었다. 이는 土茯苓 물 추출물이 췌장염 유발 시 발생하는 합병증인 폐 조직 손상에 대해 보호 효과가 있는 것을 의미한다.

IL-6, IL-1 β , TNF- α 와 같은 염증성 사이토카인은 급성 췌장염이 유발되는 동안 증가를 하며, 췌장의 염증과 관련이 있는 것으로 알려져 있다^{35,36)}. 염증성 사이토카인은 급성췌장염의 단백질 합성에 관여하는 주요 매개체이며, 급성 염증반응을 만성반응으로 변환하는데 관여하고^{37,38)}, 급성 췌장염 초기에 핵심적인 역할을 한다³⁹⁾. 본 연구에서 급성 췌장염을 유발

후 췌장의 mRNA 수준에서 염증성 사이토카인의 생산을 확인하였다. 그 결과 급성 췌장염이 유발되었을 때 췌장에서 염증성 사이토카인이 증가하는 것을 관찰하였으며, 土茯苓 물 추출물을 투여한 군에서는 염증성 사이토카인 IL-6 가 감소하는 것을 보여주었지만, IL-1 β , TNF- α 는 감소하지 않았다. 이는 土茯苓 물 추출물이 췌장염 유발 시 증가하는 염증성 사이토카인 IL-6 를 특이적으로 감소시킴으로써 염증에 대한 보호효과를 나타냄을 의미한다.

이와 같은 결과를 종합해 보았을 때, 土茯苓 물 추출물은 cerulein으로 유도한 급성 췌장염에서 췌장 및 췌장염 관련 폐 손상을 억제하였으며, 체중에 대한 췌장 무게 비율 감소, 호중구의 침윤 및 염증성 사이토카인 IL-6 를 억제함으로써 염증 억제에 효과적인 약물임을 확인할 수 있었다. 이에 급성 췌장염의 예방 및 치료제 개발에 있어 土茯苓은 응용가능성 있는 약물로 판단된다.

V. 결 론

본 실험은 급성 췌장염에 대한 土茯苓 물 추출물의 보호효과를 알아보기 위하여 cerulein 으로 유도한 급성 췌장염 모델에서 조직학적 관찰, 체중에 대한 췌장 무게 비율, 호중구의 침윤정도를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 土茯苓 물 추출물 투여군은 대조군에 비해 체중에 대한 췌장 무게 비율을 유의하게 억제하였다
2. 土茯苓 물 추출물 투여군은 대조군에 비해 췌장과 폐 조직의 조직학적 손상을 유의성 있게 억제하였다.
3. 土茯苓 물 추출물 투여군은 대조군에 비해 췌장의 호중구 침윤을 억제하였다.

이와 같은 결과로 보아 土茯苓 물 추출물은 급성췌장염에 대한 보호 효과가 있음을 확인할 수 있었다.

감사의 글

이 논문은 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 사업임 (NRF-2017R1A2B4009607)

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. Zhou MT, Chen CS, Chen BC, Zhang QY, Andersson R. Acute lung injury and ARDS in acute pancreatitis: mechanisms and potential intervention. *World J Gastroenterol*. 2010;16(17):2094-9.
4. 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.
5. Beger HG, Rau B, Isenmann R. Natural history of necrotizing pancreatitis. *Pancreatology*. 2003;3(2): 93-101.
6. Yoon YK, Ji JH, Mun BS. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *Korean J Gastroenterol*. 2008; 51:309-13.
7. Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2009;15:1427-30.
8. Baron TH, Morgan DE. Acute necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*. 1999;340:1412-7.
9. Ho HS, Frey CF. Gastrointestinal and pancreatic complications associated with severe pancreatitis. *Arch Surg*. 1995;130:817-22.
10. 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.
11. Kimura W, Mossner J. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats. *Int J Pancreatol*. 1996;20:177-84.
12. Lee HS. Experimental animal models of pancreatic disease. *Kor J Gastroenterol Seminar*. 2002;144-51.
13. Park JA, Jin KS, Kwon HJ, Kim BW. The Anti-Obesity Effect of Smilax china Extract. *Korean J. Microbiol. Biotechnol*. 2014;42(4):354-360.
14. Oh SW, Kim BW. Anti-inflammatory Effects of Smilacis Glabrae Rhizoma in Raw 264.7 Cells. *Korean J. Orient,Int. Med*. 2009;30(2):288-297.
15. Ntambi JM, Kim YC. Adipocyte differentiation and gene expression. *J. Nutr*. 2000;130:3122-3126.
16. Rosen ED, Hsu CH, Wang X, Sakai X, Freeman MW, Gonzalez FJ, et al. C/EBP α induces adipogenesis through PPAR: a unified pathway. *Genes Dev*. 2001 ;16:22-26.
17. Shu XS, Gao ZH, Yang XL. The anti-inflammation effects of Smilax china ethylacetate extract in rats and mice. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2006;31(3) :239-43.
18. Lee SE, Ju EM, Kim JH. Free radical scavenging and antioxidant enzyme fortifying activities of extracts from Smilax china root. *Exp Mol Med*. 2001;33(4):263-8.
19. Li YL, Gan GP, Zhang HZ, Wu HZ, Li CL, Huang YP, et al. A flavonoid glycoside isolated from Smilax china L. rhizome in vitro anticancer effects on human cancer cell lines. *J. Ethnopharmacol*. 2007;113:115-124.
20. Xu W, Liu J, Li C, Wu HZ, Liu YW. Kaempferol-7-Obeta-D-glucoside (KG) isolated from Smilax china L. rhizome induces G2/M phase arrest and apoptosis on HeLa cells in a p53-independent manner. *Cancer Lett*. 2008;264:229-240.
21. 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.
22. Rau BM, Krüger CM, Schilling MK. Anti-cytokine strategies in acute pancreatitis: pathophysiological insights and clinical implications. *Rocz Akad Med Bialymst*. 2005;50:106-15.
23. Bhatia M, Wong FL, Cao Y, Lau HY, Huang J, Puneet P, Chevali L. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2005;5(2-3):132-44.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Lee H, Lin JY. Antimutagenic activity of extracts from anticancer drugs in Chinese medicine. *Mutat Res*. 1988;204(2):229-34.
28. Park IH, Song JH, Kwon HD, Lee WK. Antimicrobial Activity and Composition of Extract from Smilax china Root. *J Korean Soc. Food Sci. Nutr*. 1998; 27(4):574-84.
29. Kim SJ, Cho CS, Kim CJ. The Effect of Smilacis Glabrae Rhizoma on Rats with Gout induced by Monosodium Urate. *Journal of Haehwa Medicine*. 2008;17(1):95-104
30. Granger J, Remick D. Acute pancreatitis : models, markers, and mediators. *Shock*. 2005;24(1):45-51.
31. 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.
32. 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.
33. Interiano B, Stuard ID, Hyde RW. Acute respiratory distress syndrome in pancreatitis. *Ann Int Med*. 1972;77:923-6.
 34. 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.
 35. Kusske AM, Rongione AJ, Reber HA. Cytokines and acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 1996;110(2):639-4201.
 36. Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut*. 2000;47(4):546-52.
 37. Eubanks JW 3rd, Sabek O, Kotb M, Gaber LW, Henry J, Hijiya N, Britt LG, Gaber AO, Goyert SM. Acute pancreatitis induces cytokine production in endotoxin-resistant mice. *Ann Surg*. 1998;227(6):904-11.
 38. Malmstrøm ML, Hansen MB, Andersen AM, Ersbøll AK, Nielsen OH, Jørgensen LN, Novovic S. Cytokines and organ failure in acute pancreatitis: inflammatory response in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2012;41(2):271-7.
 39. 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.